



Universidade de Aveiro Departamento de Química

Ano 2009

**Djenisa Helene
Ascensão Rocha**

**ESTUDOS DA REACÇÃO DE HECK DE
3-BROMOFLAVONAS COM ESTIRENOS**



Universidade de Aveiro Departamento de Química

Ano 2009

**Djenisa Helene
Ascensão Rocha**

ESTUDOS DA REACÇÃO DE HECK DE 3-BROMOFLAVONAS COM ESTIRENOS

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química Orgânica e Produtos Naturais, realizada sob a orientação científica da Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto, Professora Auxiliar e do Professor Doutor Artur Silva, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Dedico este trabalho aos meus avós que estarão sempre no meu coração.

A minha mãe, irmãos e ao meu pai.

o júri

presidente

Prof. Doutor Augusto Costa Tomé

Professor Associado com Agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva (Co-orientador)

Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Maria Manuela Marques Raposo

Professora Associada Departamento de Química da Universidade do Minho

Prof. Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto (Orientadora)

Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

agradecimentos

À Doutora Diana Pinto e ao Professor Doutor Artur Silva orientadora e co-orientador deste trabalho, o meu sincero agradecimento pelos conhecimentos transmitidos, pela disponibilidade, pela amizade constante ao longo do todo o trabalho desenvolvido.

Ao Professor Doutor José Cavaleiro, Professor Catedrático do grupo de disciplinas de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro pelo apoio prestado ao longo deste trabalho.

Ao Lic Hilário Tavares e à Lic. Cristina Barros, pelo contributo prestado na obtenção dos espectros de RMN e de massa, respectivamente.

À Joana pela ajuda, paciência e pelos conhecimentos transmitidos durante as discussões sobre a realização deste trabalho.

À Diana pelo apoio e pela disponibilidade sempre prestada durante a realização deste trabalho.

A todos os colegas do laboratório, agradeço pela amizade e ainda pelos bons e maus momentos que tive o prazer de passar no laboratório de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Aos meus amigos Ângelo, Mickael, Nuno colegas de curso e várias jornadas, passadas aos longo destes anos que sempre me apoiaram e me ajudaram nas horas mais difíceis.

Finalmente a Deus pela força que me deu para ultrapassar as barreiras e seguir em frente.

palavras-chave

3-bromoflavonas, reacção de Heck, irradiação microondas, 3-estirilflavonas, RMN

resumo

As flavonas são uma das classes mais importante de compostos da família dos flavonóides, não só pela sua abundância no reino vegetal mas também pelo vasto conjunto de actividades biológicas que lhes têm sido atribuídas. Deste modo, a síntese de novos derivados de flavonas continua a ser alvo de intensas pesquisas, com o intuito de sintetizar novas moléculas com potencial aplicação industrial, nomeadamente na indústria farmacêutica.

Esta dissertação reporta estudos de síntese e caracterização estrutural de 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas. Para o efeito foram sintetizadas 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas que por reacção de Heck com estirenos comerciais originam as 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas.

Na primeira parte da dissertação fez-se uma breve revisão bibliográfica sobre ocorrência natural, actividade biológica, nomenclatura e métodos de síntese de flavonas. Naturalmente, incluiu-se uma breve descrição teórica sobre métodos de halogenação de flavonas e sobre a reacção de Heck.

Na segunda parte desta dissertação apresenta-se a síntese de novas 3-bromoflavonas, recorrendo à bromação e ciclização de 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas com tribrometo de feniltrimetilamónio (PTT) e a sua reactividade em reacções de Heck com estirenos sob irradiação com microondas, originando novas 3-estiril-4',6'-dimetoxiflavonas.

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), nomeadamente espectros de ^1H , ^{13}C e de correlação heteronuclear (HMBC e HSQC), e espectrometria de massa.

keywords

3-bromoflavones, 3-styrylflavones, microwave irradiation, Heck reaction, NMR

abstract

Flavones are one of the most important classes of compounds belonging to the flavonoids family, due to their abundance in Nature and wide spectrum of biological activities. For that reason the synthesis of new flavones derivatives with potential biological applications, for instance in the pharmaceutical industry, is very important. We report our work on the synthesis and structural characterization of 5,7-dimethoxy-3-styrylflavones. Consequently 3-bromo-5,7-dimethoxyflavones were synthesized, and their reactivity in Heck reaction with commercially available styrene gives 3-styryl-5,7-dimethoxyflavones have been carry out.

In the first part of this thesis a review about natural occurrence, biological activity, nomenclature and important synthetic methods of flavones have been done. We also reviewed the halogenations methods of flavones and described some theoretical considerations on the Heck reaction.

In the second part of this work we report on the synthesis of new 3-bromoflavones by using bromation and cyclization of 3-aryl-1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)propane-1,3-diones with phenyltrimethylammonium tribromide and of new 3-styrylflavones, by the Heck reaction of the formers with commercial styrenes. This reaction was also carried out under microwave irradiation.

All the synthesized compounds were characterized using analytical techniques, with special emphasis to a nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopic studies, including ^1H , ^{13}C , heteronuclear correlated spectroscopy (HSQC and HMBC) experiments. Mass spectrometry was also obtained.

Abreviaturas/Símbolos

OAc - Acetoxilo

AcONa – Acetato de sódio

Bu₄NBr - Brometo de tetrabutilamónio

CHS – Calcona sintase

CHI – Calcona isomerase

C- C – Carbono – carbono

C – X – Carbono - halogéneo

Catal. – Catalisador

R_f – Coeficiente de retardação

CoA- Co-enzima A

J – Constante de acoplamento (Hz)

HMBC – Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN (detecção inversa)

HSQC – Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN (detecção inversa)

tlc – Cromatografia de camada fina

δ – Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)

DABCO – 1,4-Diazabicyclo[2.2.2] octano

DBA – Dibenzilideno-cetona

DCC – 1,3-Diciclo-hexilcarbodiimida

DMF – *N, N* - Dimetilformamida

Δ δ- Diferença de desvios químicos (em ppm)

DMSO – Dimetilsulfóxido

d – Duplete

dd - Duplo duplete

Equiv - Equivalente

RNS – Espécies reactivas de azoto

ROS – Espécies reactivas de oxigénio

EM – Espectrometria de massa

RMN de ^1H – Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de protão

RMN de ^{13}C - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono -13

FNS – Flavona sintase

Bu_4NHSO_4 – Hidrogenosulfato de tetrabutílamónio

$\text{M}^{+\bullet}$ - Ião molecular

ESI – Ionização por electrospray

Lit - Literatura

M – X – Metal - halogénio

NMP – *N*-metil-2-pirrolidona

OMe- Metoxilo

min. - Minuto

MW – Microondas

m – Multiplete

4- ppy- 4- Pirrolidinopiridina

p.f. – Ponto de fusão

ppm – Partes por milhão

m/z – Razão massa/carga

η - Rendimento

s – Singuleto

THF – Tetra-hidrofurano

TMS – Tetrametilsilano

PTT – Tribrometo de feniltrimetilamónio

t – Tripleto

UV – Ultravioleta

IUPAC – União internacional de química pura e aplicada

Índice geral

Capítulo 1 - Introdução	3
1.1. Ocorrência e actividade biológica de flavonas.....	5
1.2. 3-Estirilcromonas	8
1.3. Nomenclatura adoptada neste trabalho.....	9
1.3.1. Acetofenonas.....	10
1.3.2. 3-Aril-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas.....	10
1.3.3. Flavonas	11
1.4. Métodos de síntese das flavonas	11
1.4.1. Método de Allan-Robinson	11
1.4.2. Reacção de Wittig	12
1.4.3. Condensação aldólica/ciclização oxidativa	12
1.4.4. Método de Baker-Venkataraman.....	13
1.5. Métodos de bromação	14
1.6. Reacção de Heck	16
1.6.1. Introdução.....	16
1.6.2. Reacção de acoplamento de Jeffery	20
1.6.3. Reacções de Heck sob irradiação com microondas.....	20
Capítulo 2 - Síntese de 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas.....	25
2.1. Preâmbulo	25
2.2. Síntese de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas	26
2.2.1. Síntese de 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona.....	27
2.2.2. Síntese de 2'-aróloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas	28
2.2.3. Síntese de 3-aril-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas.....	31
2.2.4. Síntese de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas	34
2.3. Síntese de 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas.....	37

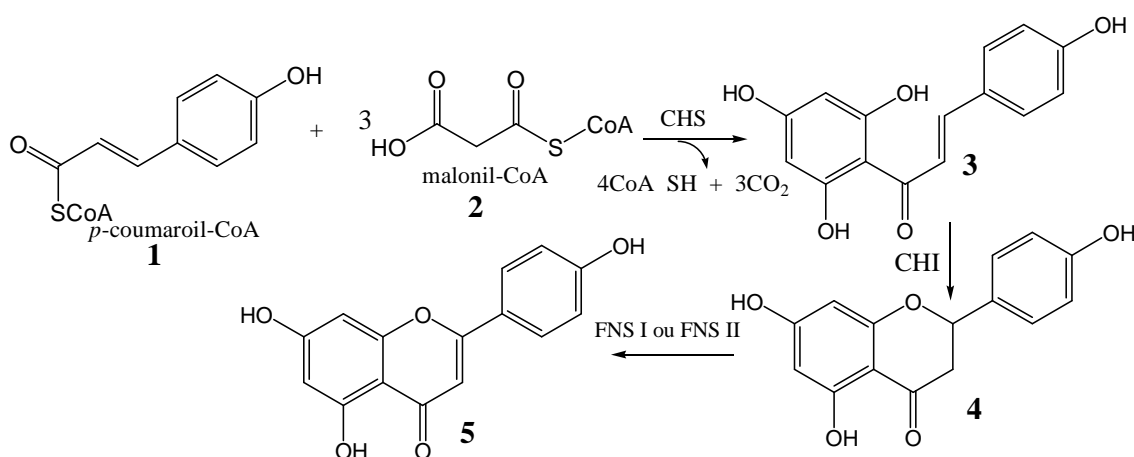
2.4.	Caracterização estrutural dos produtos sintetizados.....	40
2.4.1.	Caracterização estrutural de 2'-aróloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas	40
2.4.2.	Caracterização estrutural de 3-aril-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas	45
2.4.3.	Caracterização estrutural de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas	50
2.4.4.	Caracterização estrutural de 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas.....	54
2.5.	Procedimento experimental.....	59
2.5.1.	Reagentes e equipamento utilizados	59
2.5.2.	Síntese de 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (23)	60
2.5.3.	Síntese de 2'-aróloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas (24a-c).....	61
2.5.4.	Síntese de 3-aril-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (25a-c)/ 3-aril-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)prop-2-eno-1-onas (26a-c).....	62
2.5.5.	Síntese de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas (27a-c)	65
2.5.6.	Síntese de 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas (28a-e)	67
Conclusões.....		73
Bibliografia		77

Capítulo 1

Capítulo 1 - Introdução

O termo flavona foi usado pela primeira vez em 1895 por Von Kostanecki e Tambor, que foram os primeiros cientistas a estudar a estrutura destes flavonóides.^[1]

As flavonas representam o subgrupo mais numeroso da família dos flavonóides, tendo já sido identificados cerca de 9000 estruturas. Os flavonóides são compostos heterocíclicos oxigenados muito abundantes no reino vegetal e com grandes benefícios para a saúde. Possuem um esqueleto constituído por quinze átomos de carbono derivados de dois metabolitos básicos, malonil-CoA e *p*-cumaroil-CoA. O intermediário calcona é resultante da condensação de três moléculas de malonil-CoA e uma de *p*-cumaroil-CoA. Regra geral os flavonóides são derivados de 1,3-difenilpropan-1-ona (C₆-C₃-C₆).^{[1] - [6]}



Esquema 1- Biossíntese de flavonas^{[2], [7]}

As flavonas são compostos polifenólicos heterocíclicos. Encontram-se em diversas partes das plantas, em órgãos vegetativos e generativos: folhas, raízes, flores, frutas, sementes, rebentos, casca, rizoma, cerne da madeira, pólen, tronco da árvore, espinhos e também em exudados de raízes e folhas ou resinas. A maior parte das flavonas naturais está ligada a um açúcar formando um glicosídeos de flavonas.^[2]

Flavonas são encontrados em frutos, sendo os citrinos (laranja e limão) as maiores fontes destes compostos, em vegetais como a alface, o aipo, o pimentão verde, bem como no mel e nas nozes. Podem ser encontradas flavonas não substituídas na natureza mas a maioria delas é substituída por diversos grupos funcionais (grupos metoxilo, prenilo e açúcares).^{[2], [7]}

Há alguns anos verificou-se que algumas plantas medicinais apresentavam na sua composição flavonas (**5**), flavonóis (**6**) e isoflavonas (**7**) o que despertou o interesse pelo estudo destes compostos. ^[2]

As calconas (**3**) são uma classe de flavonóides que consistem em dois grupos fenólicos ligados por uma ponte de três carbonos. As restantes classes de flavonóides, que provêm das calconas, contêm três anéis heterocíclicos (dois anéis benzénicos ligados por um anel heterocíclico do tipo pirano), os três átomos de carbono da ponte da calcona originam um anel heterocíclico de seis membros adjacente ao anel A. ^{[1], [3]}

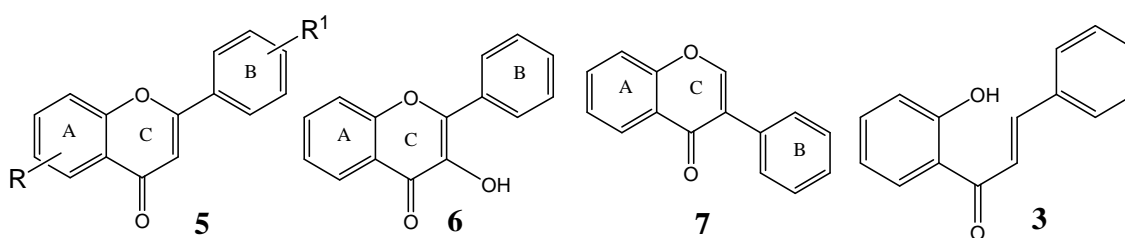


Figura 1

Como exemplo de flavonas naturais podem referir-se a apigenina (4',5,7-trihydroxiflavona-**8**), a baicaleína (5,6,7-tri-hydroxiflavona-**9**), a luteolina (3',4',5,7-tetra-hydroxiflavona-**10**), a tangeritina (4',5,6,7,8-penta-hydroxiflavona-**11**), e a 6-hydroxiflavona (**12**). ^[2]

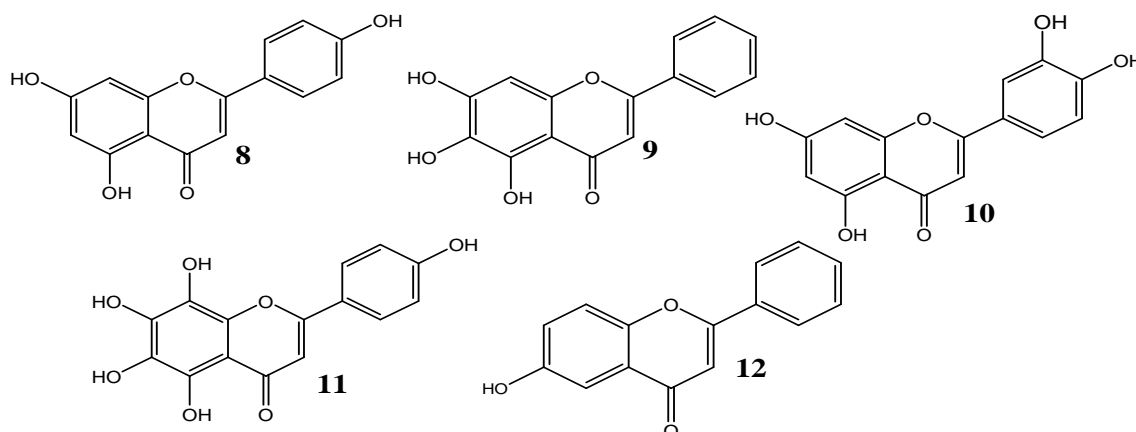


Figura 2

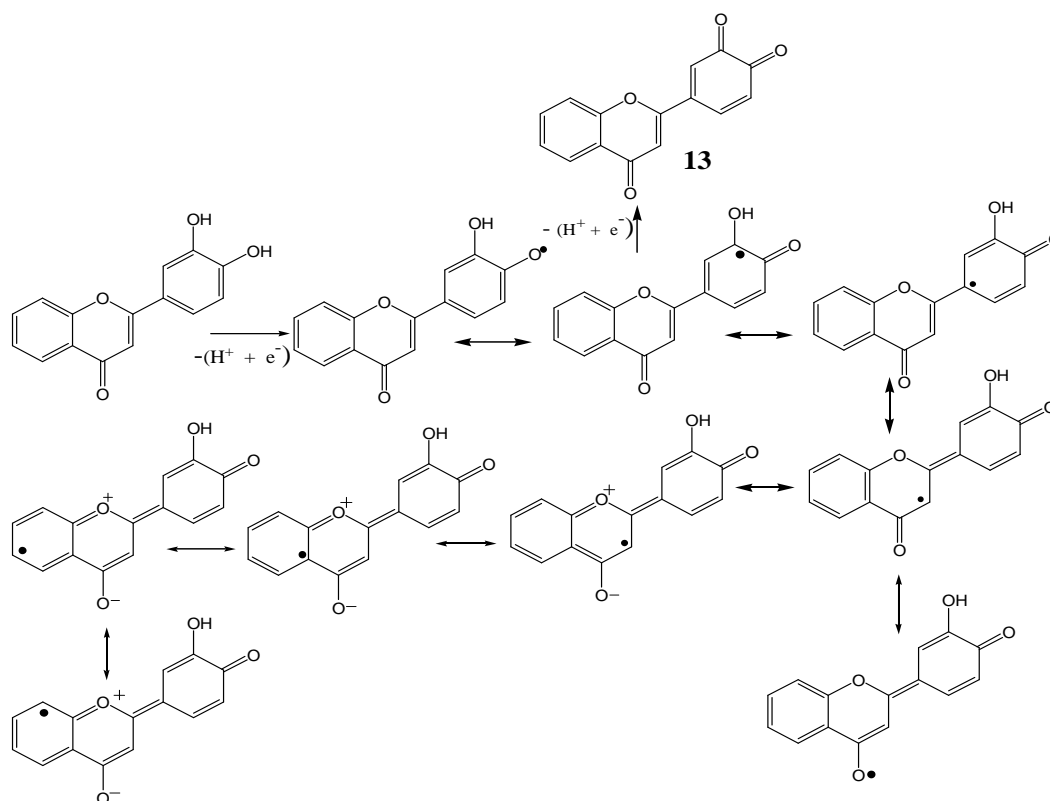
1.1. Ocorrência e actividade biológica de flavonas

Uma das principais actividades biológicas destes compostos é a actividade antioxidante devido à sua capacidade de captar radicais livres e de remover alguns iões metálicos por complexação. A actividade antioxidante destes compostos permite ainda desactivar oxigénio singuleto e absorver radiações UV. Estes mecanismos de defesa permitem que radicais livres se transformem em compostos não radicalares estáveis que deixam de reagir com as biomoléculas enquanto que a complexação permite evitar a lipoperoxidação e a catálise oxidativa do ácido ascórbico. [8] - [14]

Muitos destes compostos quando integrados em alimentos podem inibir alguns cancros, doenças inflamatórias, doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson e Alzheimer, danos celulares como por exemplo a artrite reumatóide. Estas doenças são causadas pela produção excessiva de espécies radicalares livres no organismo [estas espécies incluem as espécies ROS tais como o anião radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), o radical hidroxilo ($\bullet OH$), o radical alcóxido ($RO\bullet$), o radical peróxido ($ROO\bullet$), as espécies RNS como o dióxido de nitrogénio ($NO_2\bullet$) e espécies não radicalares como o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e o ácido hipocloroso ($HOCl$)]. Para um composto ser considerado um bom agente antioxidante é preciso possuir algumas características estruturais importantes entre as quais se destacam a posição e o grau de hidroxilação das moléculas (há estudos que demonstraram que grupos hidroxilo nas posições 5,7,3',4' na estrutura dos flavonóides aumentam a capacidade antioxidante, mas com especial ênfase a presença do grupo catecol), a ligação dupla C2=C3 em conjugação com o grupo carbonilo da posição 4. Estas características estruturais aumentam a capacidade das flavonas em complexar iões de metais de transição, de actuarem como agentes redutores (doar um electrão ou um átomo de hidrogénio) e de aumentar a capacidade de estabilizar e deslocalizar electrões desemparelhados. [14], [16] - [21]

A estabilidade radicalar e o potencial de oxidação-redução são as principais características dos flavonóides no desempenho da sua actividade antioxidante. Os flavonóides actuam como antioxidantes doando um átomo de hidrogénio. O radical livre formado é estabilizado por ressonância evitando a reacção com outras biomoléculas e a formação de novas espécies radicalares. O passo terminal da reacção ocorre provavelmente

pela perda do átomo de hidrogénio do radical flavonóide para formar a quinona (**13**) (Esquema 2). ^{[14] – [16], [19] – [21]}



Esquema 2- Mecanismo proposto para actividade antioxidante dos flavonóides

Para além da actividade antioxidante as flavonas, nomeadamente as naturais, são compostos com elevado interesse científico devido ao seu largo espectro de propriedades biológicas, tais como actividade antiviral, antifúngica, antiproliferativa, bem como na protecção de plantas (protegem contra infecções virais, fungos, bactérias, e contribuem para a polinização cruzada e directa). Contudo, quer as flavonas sintéticas como as naturais apresentam um grande potencial como fármacos, devido às suas importantes actividades anti-HIV, anti-inflamatória, antimutagénica, antialérgica, vasodilatador, bactericida, antitumoral (por exemplo o ácido 8-flavonilacético - **14**). A eupafolina (**15**) possui actividade antiproliferativa contra as células adenocarcinoma gástricas e carcinoma uterino em seres humanos. ^{[1] [6] - [11], [22], [23]}

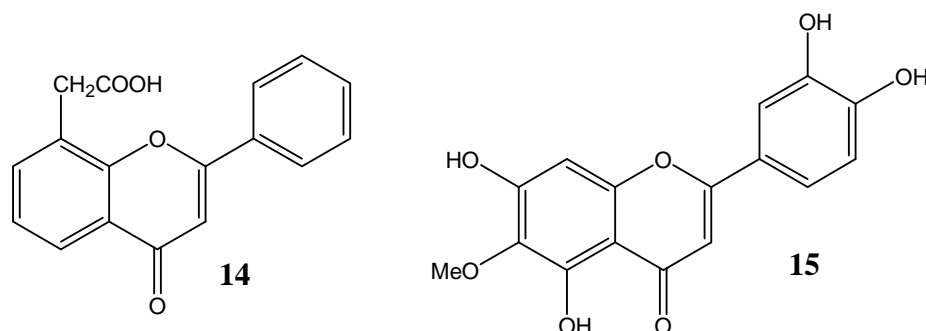


Figura 3

As flavonas com substituintes em C-3 são consideradas importantes devido à sua larga ocorrência na natureza e à sua actividade biológica. Estes compostos são úteis como agentes antianafilácticos para tratamento de asma, como agentes com potencial efeito protector na terapia antitumoral com doxorubicina (hidroxildaunorubicina) ou inibidores STD (sulfatase esteroideal) para tratamento de um conjunto de doenças incluindo o cancro da mama e por exemplo a quercetina (**16**) apresenta potente actividade antioxidante.

A síntese de flavonas com substituintes 3-alcenilo/alcinilo é muito importante uma vez que *in vitro* possuem actividade contra várias células cancerígenas (**17**)^[20]

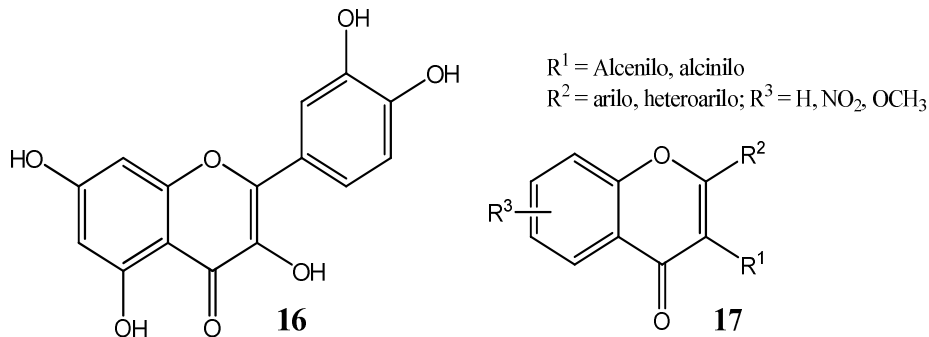


Figura 4

Os compostos naturais halogenados não são comuns nas plantas, mas alguns haloflavonóides podem ser encontrados em determinadas algas e fungos. Muitos compostos halogenados naturais e sintéticos têm forte actividade biológica, sendo muitos deles usados como fármacos, fungicidas, herbicidas e insecticidas.^[24]

Alguns estudos demonstraram que flavonas bromadas, particularmente as 6-bromoflavonas possuem actividade semelhante ou superior ao diazepam (**18**), e as 8-bromoflavonas são precursores sintéticos úteis para síntese de produtos naturais activos biologicamente, como por exemplo a vitexina (**19**) e a aciculatina (**20**).^{[15], [16]}

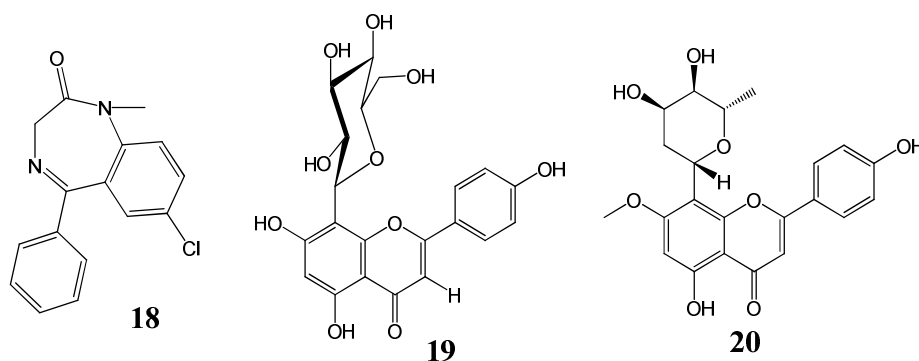


Figura 5

As flavonas halogenadas (**21**) constituem precursores ou mesmo compostos finais de grande importância sintética e industrial. Para além das já referidas propriedades farmacêuticas e agroquímicas, retardam o incêndio e são intermediários sintéticos capazes de formar ligações carbono-carbono via reacções de transmetalacão. ^{[15], [20]}

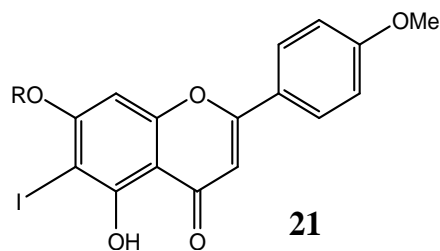


Figura 6

1.2. 3-Estirilcromonas

As estilircromonas constituem um pequeno grupo de compostos heterocíclicos contendo oxigénio, que apresentam importantes actividades biológicas. As 2-estirilcromonas têm sido extensivamente estudadas, quer no desenvolvimento de métodos de síntese bem como em estudos de reactividade, como na avaliação biológica. ^{[25] - [27]} Pelo contrário, as 3-estirilcromonas não têm sido alvo de muitos estudos. Existem poucos trabalhos desenvolvidos sobre a actividade biológica. Foi estudada a actividade anti-bacteriana das 2',4'-dinitro-3-estirilcromonas contra *E.coli* e *S. albus* e a sua actividade fungicida contra *A. Niger* e *A. Teniussiana*, demonstrando-se que estas 3-estirilcromonas apresentam actividade bactericida moderada e nalguns casos excelente actividade fungicida. ^{[25] - [27]} Em relação aos métodos de síntese, o grande desenvolvimento que tem surgido foi efectuado, quase exclusivamente, pelo grupo de investigação de Química Orgânica da Universidade de Aveiro.

O primeiro método desenvolvido pelo nosso grupo de química orgânica, baseou-se no rearranjo oxidativo das 2'-hidroxicalconas originando as isoflavonas.^{[28] [29]} E consiste no tratamento de (*E,E*)- 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas com nitrato de tálio (III), do qual resulta a transposição do grupo cinamoílo do carbono C- β para o carbono C- α formando o intermediário 3-alkuil-4-aryl-1-(2-hidroxifenil)-2-dimetoximetil-3-buten-1-onas. Sob condições ácidas (ácido clorídrico diluído) produzem as correspondentes 3-estirilcromonas.^[30] Este método é selectivo para os (*E*)-isómeros e é o único método conhecido em que não é utilizado a cromona como reagente de partida, contudo o nitrato de tálio (III) é um reagente muito tóxico o que constitui uma desvantagem para a síntese deste composto uma vez que se procura cada vez mais sínteses orgânicas mais amigas do ambiente.^[31]

Devido a esta desvantagem, têm sido desenvolvidos novos método de síntese eficientes e usando compostos menos tóxicos. A reacção de Wittig de derivados de cromonas-3-carboxaldeído com iletos benzílicos foi um dos métodos desenvolvidos.^[28] Com este método foi possível estabelecer um novo procedimento sintético para síntese duma mistura diastereomérica de (*E*) e (*Z*)-3-estirilcromonas sendo o (*Z*)-isómero o mais abundante.

A condensação de cromonas-3-carboxaldeídos com ácidos feniláceticos seguida de descarboxilação, foi outro método desenvolvido pelo grupo de investigação de Química Orgânica da Universidade de Aveiro, e que possibilita a síntese diastereoselectiva de (*E*)-3-estirilflavonas.^{[29] [32]}

Recentemente, o nosso grupo de investigação tem estado concentrado noutro método de síntese de 3-estirilflavonas, que envolve a reacção de Heck^[33] de 3-bromoflavonas com estirenos em presença de catalisadores de paládio^[34]. A aplicação deste método usando derivados cromonas poli-ou monobromadas leva ao acoplamento de alguns alcenos com o sistema cromonas na posição halogenada.

1.3. Nomenclatura adoptada neste trabalho

Para sintetizar as flavonas pretendidas foi necessário sintetizar primeiro outros compostos. De modo a facilitar a identificação de cada um desses compostos e também das flavonas, apresenta-se em seguida o sistema de numeração e a designação usada. A

numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados no âmbito desta tese seguem as recomendações da IUPAC. ^[35]

1.3.1. Acetofenonas

A 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**22**), a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**23**) e as 2'-aróloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas¹ (**24**) são intermediários usados na síntese de flavonas neste trabalho, cuja numeração é a apresentada nas estruturas da figura 7. ^{[36], [37]}

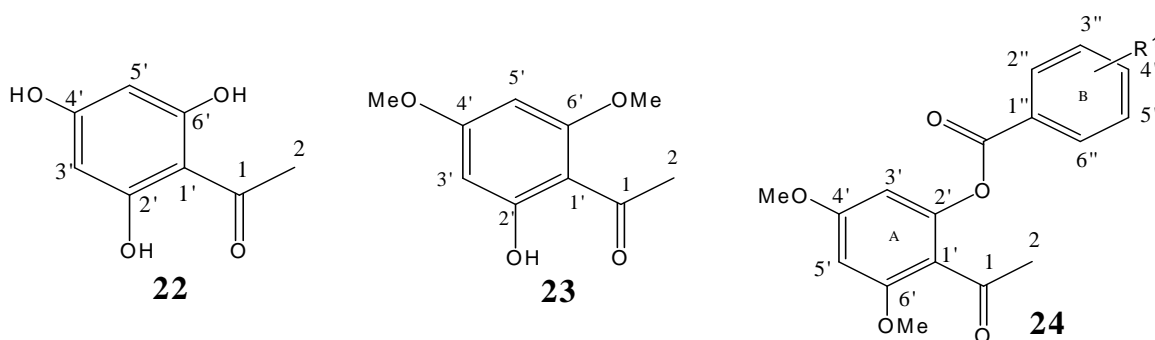


Figura 7

1.3.2. 3-Aril-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas

As 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)-propan-1,3-diona (**25**) são intermediários na síntese das flavonas resultantes da transposição do grupo arólio da 2'-aróloxiacetofenonas. Em solução existem em equilíbrio ceto-enólico, pelo que temos presente também a 3-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)prop-2-eno-1-onas (**26**). A numeração adoptada é a apresentada nas estruturas seguintes (Figura 8). ^[36]

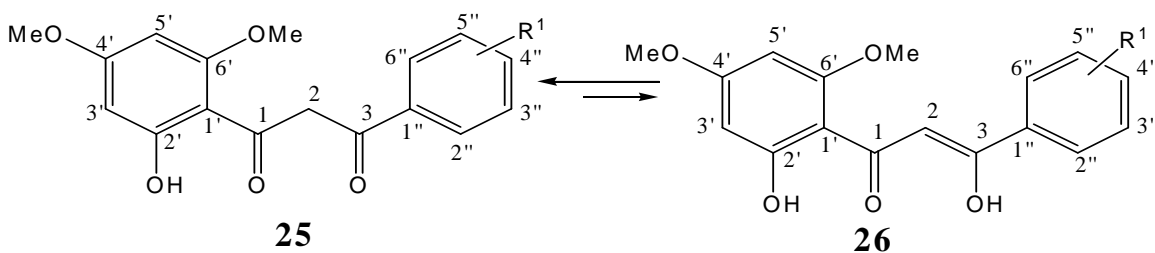


Figura 8

¹ Estes compostos são um exemplo onde as recomendações da IUPAC não foram usadas, a nova designação é como derivados de benzoatos de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo, contudo neste trabalho optou-se pela designação antiga.

1.3.3. Flavonas

As flavonas, que serão objecto de estudo desta tese possuem o esqueleto representado na figura 9, isto é são 3-bromoflavonas (**27**) e (*E*)-3-estiril 5,7-dimetoxi-flavonas (**28**). O sistema de numeração das estruturas, segundo a IUPAC começa no átomo de oxigénio e segue a numeração para o carbono à direita (Figura 9).^{[37] [38]}

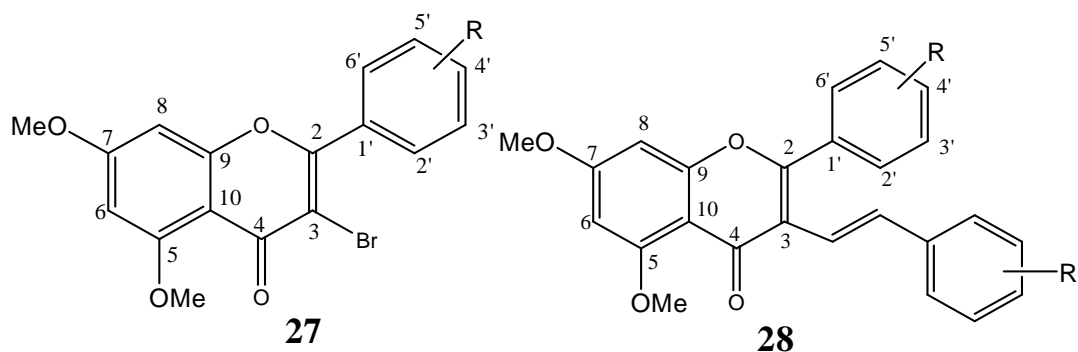


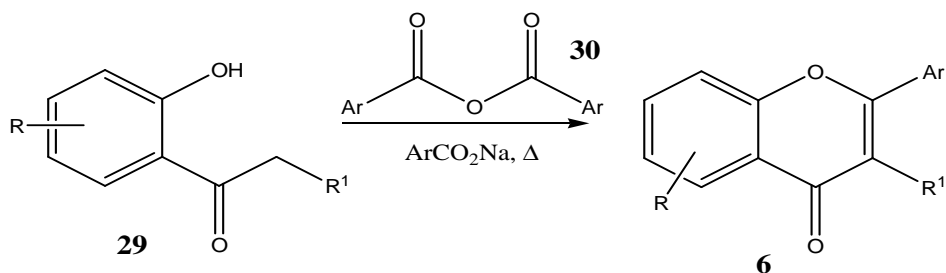
Figura 9

1.4. Métodos de síntese das flavonas

Existem descritos na literatura diferentes métodos de síntese das flavonas, dos quais se destacam os métodos de Allan-Robinson, reacção de Wittig, condensação aldólica/ciclização oxidativa e um dos mais usados é o método de Baker-Venkataraman.^{[5], [6], [9], [10], [39] - [43]}

1.4.1. Método de Allan-Robinson

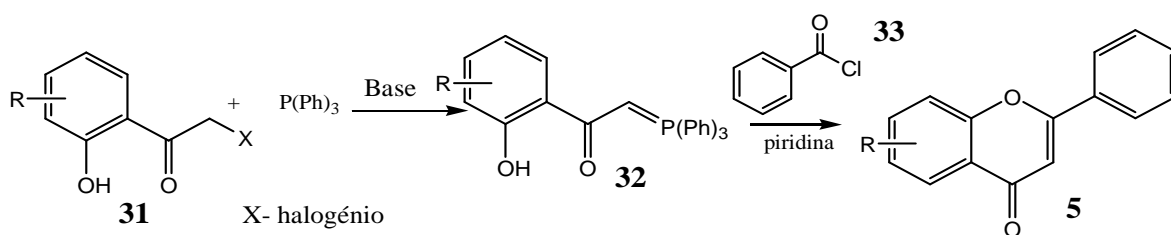
Este método envolve a condensação de um anidrido benzóico com uma 2'-hidroxiacetofenona poli-hidroxilada e/ou poli-metoxilada, na presença do correspondente benzoato de sódio ou de potássio.^[40]



Esquema 3-Método de Allan-Robinson de síntese de flavonas

1.4.2. Reacção de Wittig

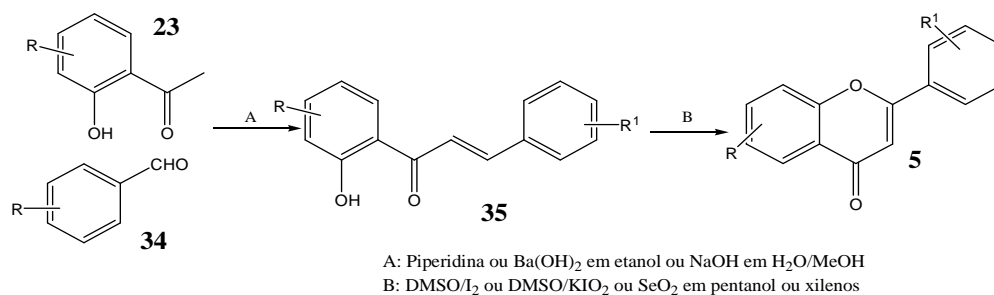
Ocorre a reacção de substituição nucleofílica bimolecular entre a 2-bromo-2'-hidroxiacetofenonas e a trifenilfosfina que posteriormente por adição duma base origina o reagente de Wittig (ileto de fósforo). Este reagente reage com cloretos de benzoílo em piridina originando as flavonas desejadas. ^[41]



Esquema 4- Representação esquemática da reacção de Wittig de síntese de flavonas

1.4.3. Condensação aldólica/ciclização oxidativa

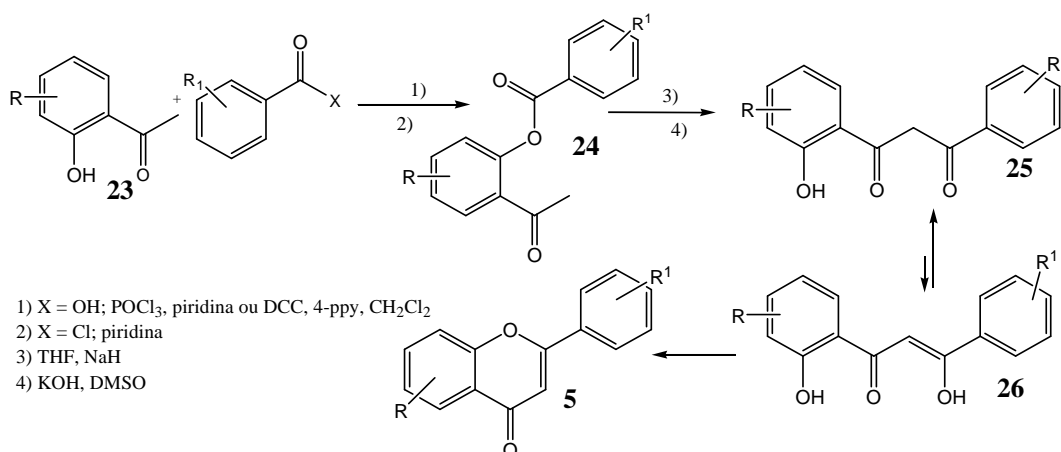
A condensação aldólica de benzaldeídos com 2'-hidroxiacetofenonas em meio alcalino origina as 2'-hidroxicalconas correspondentes. A ciclização destes compostos em DMSO utilizando iodo como catalisador, dióxido de selénio ou iodato de potássio dá origem às flavonas pretendidas. ^[38]



Esquema 5 – Representação esquemática do método de condensação aldólica/ciclização oxidativa de síntese de flavonas

1.4.4. Método de Baker-Venkataraman

Este método envolve numa primeira etapa a benzoilação da 2'-hidroxiacetofenona. A reacção é realizada através de dois métodos diferentes: tratamento de 2'-hidroxiacetofenona com derivado ácido benzóico em presença de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida, 4-pirrolidinopiridina em diclorometano ou utilizando cloretos de benzoílo em piridina seca. Em ambos os casos obtêm-se a 2'-benzoiloxiacetofenona, que por rearranjo de Baker-Venkataraman em meio fortemente alcalino originam β-dicetonas (Esquema 6).^[7] As condições de ciclização destas dicetonas em flavonas são muito diversificadas, utilizando ácido forte, meio fortemente alcalino, aquecimento em DMSO utilizando iodo ou ácido *p*-toluenossulfónicos como catalizadores, são alguns exemplos de reagentes utilizados.^{[7] [38] [43]}

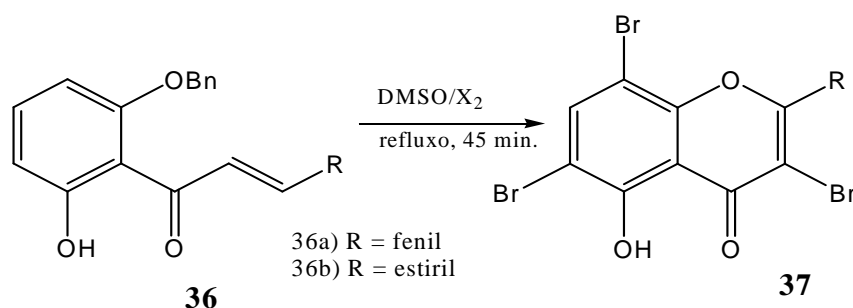


Esquema 6- Representação geral do método de Baker Venkataraman de síntese de flavonas

1.5. Métodos de bromação

A bromação de compostos heterocíclicos aromáticos consiste numa reacção de substituição electrofílica aromática. A bromação directa de compostos aromáticos utilizando bromo não é fácil, atendendo à necessidade de usar catalisadores e origina uma espécie corrosiva, o ácido bromídrico, que causa poluição ambiental além disso o bromo é de difícil armazenamento e manuseamento. Como consequência, houve necessidade de desenvolver novos métodos de bromação usando condições menos tóxicas e agressivas. A *N*-bromossuccinimida, $\text{KBr-H}_2\text{O}_2$, $\text{KBr-NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ a *N,N,N,N*-tetrabromobenzeno-1,3-dissulfonilamida foram alguns dos reagentes ou sistemas de reagentes desenvolvidos para a bromação regioselectiva de compostos aromáticos. A utilização de tribrometo de piridíneo em piridina tem também sido descrito e leva à formação de 3-bromoflavonas. [44] - [47]

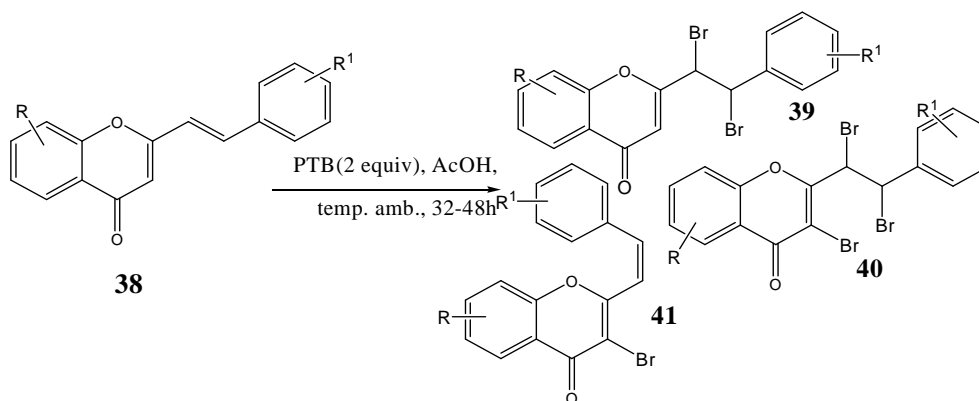
O estudo de reactividade das 2'-benziloxy-6'-hidroxi-2-cinamilidenoacetofenonas (**36a**) ou da 2'-benziloxy-6'-hidroxicalconas (**36b**) em DMSO com adição de dois equivalentes de bromo leva a formação de compostos tribromados (**37**) com rendimentos baixos. (Esquema 7) [24] [43]



Esquema 7 – Bromação de 2'-benziloxy-6'-hidroxi-2-cinamilidenoacetofenona

Outro método de bromação consiste na geração de bromo *in situ* a partir de tribrometos de amónio orgânico, tais como tribrometo de piridínio (PTB) ou tribrometo de feniltrimetilamónio (PTT). Estes compostos são sólidos e menos perigosos que por exemplo o bromo elementar, permitem a formação de bromo *in situ* que pode participar na reacção de bromação. O PTT é um agente de bromação utilizado na bromação da posição α de compostos carbonílicos, de cetonas α,β -insaturadas e adição de bromo a alcenos. [49] - [50]

Exemplos da utilização destes reagentes são o estudo da bromação de 2-estirilcromonas (**38**) com PTB em ácido acético (Esquema 8). Este estudo possibilitou concluir que a presença de substituintes dadores de electrões no anel B aumenta a formação de produtos tribromados (**40**) devido a reactividade das posições C2=C3 e C α =C β , por outro lado a presença de sacadores de electrões aumenta a formação de produtos monobromados (**41**) devido a menor reactividade da ligação dupla C2=C3. ^{[40] [51]}



Esquema 8 –Bromação de 2-estirilcromonas com PTB

Foram desenvolvidos trabalhos em que se procuravam métodos de bromação mais selectivos e quantitativos e o PTT revelou ser um agente de bromação muito eficaz para síntese de 3-(2-bromoacetil)-4-benzopirranonas. Este mesmo reagente foi utilizado para fazer a bromação selectiva de 2'-benzoiloxiacetofenona a 2'-benzoiloxi-2-bromoacetofenona, tendo-se verificado que broma selectivamente as acetofenonas na posição ω sem atacar o anel aromático. ^{[52], [53]}

O PTT foi também usado na bromação selectiva de 1-acetilazuleno a 1-acetil-3-bromoazuleno em clorofórmio à temperatura ambiente. ^[54]

Mais recentemente o PTT foi usado na bromação selectiva da posição α de cetonas e ciclodesidratação de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)penta-2,4-dieno-1-onas originando as 3-bromo-2-estirilcromonas com bons rendimentos. Nestas condições a ciclização ocorre devido as condições acídicas originadas durante a bromação. ^[38]

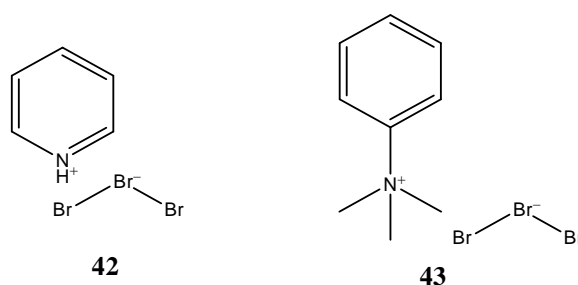


Figura 10 – Estrutura do tribrometo de piridíneo (42) e do tribrometo de feniltrimetilamónio (43)

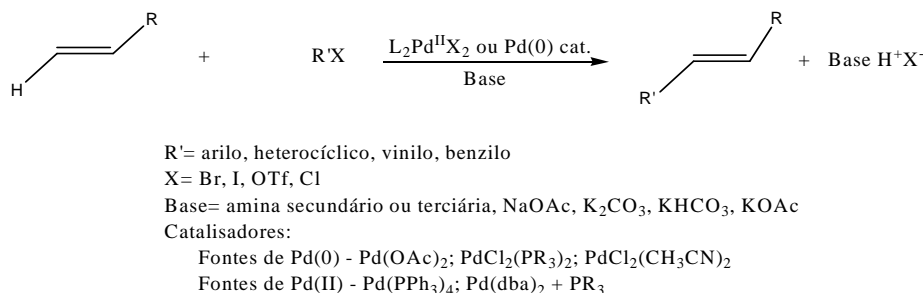
1.6. Reacção de Heck

1.6.1. Introdução

O paládio é um dos elementos químicos mais utilizados nos laboratórios da indústria e do meio académico. ^[55] É um elemento de transição fundamental na síntese catalítica de compostos orgânicos com o objectivo de formar ligações carbono-carbono. A tolerância dos diversos compostos de paládio a vários grupos funcionais nomeadamente grupos hidroxilo e carbonilo, bem como a capacidade que estes compostos têm em tolerar o oxigénio e a humidade contribui para a escolha de reagentes de paládio em várias sínteses. Outra vantagem no uso do paládio relativamente a outros metais de transição, como por exemplo níquel, platina, é o facto de ser um metal nobre e barato quando comparado com a platina e de não ter revelado nenhum efeito tóxico. ^[38]

Uma das mais conhecidas reacções catalisadas por paládio é a reacção de Heck (Esquema 9) e deve a sua importância ao facto de ser uma das reacções de formação de ligações carbono-carbono mais eficientes. Sendo conhecidas aplicações na síntese de diversos produtos naturais, nomeadamente alguns dos que apresentam actividade farmacêutica ^[55], ^[56] e aplicações na síntese de olefinas substituídas, dienos e outros compostos insaturados que poderão ser em seguida transformados noutros. É também importante nas reacções de polimerização, produzindo polímeros conjugados com uma série de aplicações, por exemplo novos materiais para o desenvolvimento optoelectrónico. ^[57] Estas reacções de acoplamento entre iodetos ou brometos de arilo ou alcenilo com alcenos catalisadas por reagentes de paládio foram descobertas em 1960 por Mizoroki *et*

al. e Heck *et al.* [58], [59] embora sejam usualmente designadas simplesmente por reacção de Heck.



Esquema 9 – Esquema geral da reacção de Heck [59]

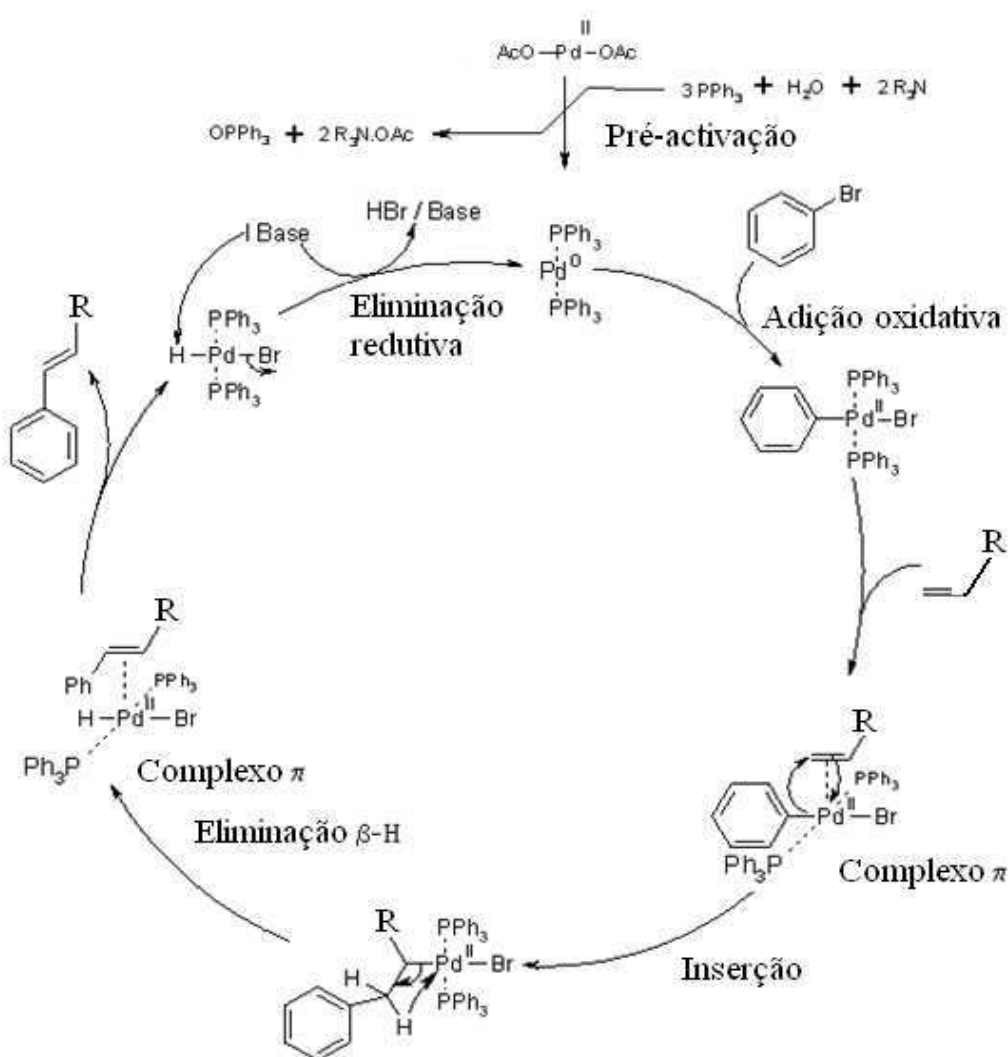
As reacções catalisadas por paládio começam com Pd(0) que reage com haletos orgânicos (ou pseudo-haletos) por adição oxidativa gerando intermediários R-Pd(II)-X (Esquema 10). Estes intermediários por sua vez podem reagir com reagentes organometálicos (*via* transmetalção) ou com compostos insaturados (*via* inserção). A regeneração do Pd(0) ocorre após eliminação redutiva. No entanto quando são utilizadas complexos de Pd(II) ocorre no início do ciclo catalítico a pré activação do Pd(II) a Pd(0). O ciclo catalítico da reacção de Heck foi estudado com base no sistema redox Pd(0) / Pd(II) [60] [61]

A reacção é catalisada por compostos de paládio com ou sem ligandos fosfina. O ligando fosfina tem como objectivo suportar o estado oxidativo zero do paládio sob a forma de espécies estáveis PdL_4 ou PdL_3 . Contudo procura-se cada vez mais, novos compostos que possam funcionar como ligando porque a fosfina é tóxica, cara e não é reproveitável. [62] [63]

Geralmente a reacção deve ocorrer em atmosfera inerte de modo a evitar decomposição dos intermediários de Pd ou a oxidação dos ligandos fosfina. O catalisador é preparado *in situ* a partir de complexos de Pd(II), tais como $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$, $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou então encontra-se disponível comercialmente na forma de complexos de paládio(0), tais como tetraquis (trifenilfosfina) paládio(0), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3(\text{CHCl}_3)$ e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3(\text{dba})$. [60], [64] - [66]

O intervalo de temperatura utilizado nesta reacção varia entre 60°C e 200°C dependendo do solvente e dos reagentes utilizados.

O ciclo catalítico da reacção de Heck pode ser dividido em quatro passos: adição oxidativa, no qual o substrato electrofílico RX reage com $Pd(0)L_2$ para produzir $RPd(II)XL_2$; formação do complexo π , onde o ligando L ou X é substituído e o Pd coordena com a ligação dupla olefínica; inserção *syn*, onde o R e $Pd(II)XL_2$ estão sob a ligação dupla formando o complexo σ -organopaládio e finalmente a β -eliminação, onde ocorre a eliminação-*syn* do hidrogénio β como $HPd(II)XL_2$ produzindo o produto da reacção de Heck. A regeneração do $Pd(0)L_2$ mediada pela base entra de novo no ciclo catalítico.^{[60] - [63]}



Esquema 10 – Representação geral do ciclo da reacção de Heck ^[61]

Porém, antes do ciclo catalítico temos a pré- activação do catalisador, passo que consiste na redução do complexo Pd(II) a Pd(0) e consequente formação de espécies activas.

Beletskaya *et al* ^[63] explicam este passo como sendo uma provável substituição nucleofílica a um átomo de fósforo da fosfina. O intermediário fosfónio libertado é transformado em óxido de fosfina por outra via.

Em sistemas livres de fosfina a redução pode ser efectuada com aminas alifáticas terciária e com olefinas (processo tipo Wacker). No processo tipo Wacker pode ocorrer diminuição do rendimento de reacção com aumento de sais de paládio no meio reaccional se a olefina é usada em quantidades equimolares (acontece em reacções de ciclização intramolecular de Heck).

Para entrar no ciclo catalítico o Pd(0) precisa de estar coordenado, pelo que é muito importante escolher o ligando apropriado bem como a concentração na mistura reaccional. ^{[62], [63]}

Após formação da espécie activa ocorre a etapa seguinte, a adição oxidativa que é um processo concertado onde há ruptura da ligação C-X com formação de ligações M-C e M-X. A adição oxidativa é pouco sensível a substituintes em sistemas insaturados mas é mais sensível à natureza do nucleófilo e à força da ligação C-X e M-X. A ordem de reactividade dos grupos que partem é a seguinte: sais diazónio > I > OTf > Br > tosilato = mesilato = Cl. Os fluoretos orgânicos são inertes como grupos que saem nas condições da reacção de Heck. ^{[60], [65]}

Na maioria dos casos, são excepções os casos em que o complexo com metal não possui ligandos quelantes, o produto da adição oxidativa tem geometria *trans*, que é o isómero termodinamicamente mais estável. ^{[62], [64]}

A inserção migratória, que é a terceira etapa do ciclo catalítico, consiste na formação da nova ligação C-C, que é responsável pela regio- e estereosselectividade da reacção.

Neste passo, o alceno insere-se na ligação σ aril-paládio por adição *syn* originando o intermediário σ alquil-paládio. O paládio liga-se ao carbono mais rico em electrões e o grupo arilo ao carbono mais deficiente em electrões. A inserção *syn* pressupõe uma rotação interna da ligação carbono –carbono do intermediário σ alquil-paládio. ^[38]

A reacção duma olefina com um produto da adição oxidativa requer que o paládio possua um sítio de coordenação livre para o alceno. ^[61]

A eliminação do hidrogénio β , etapa seguinte, é estereosselectiva e normalmente ocorre com a estereoquímica *sin*. É um processo reversível e a dissociação lenta da olefina pode ser explicada pela formação de alguns produtos resultantes da isomerização da ligação dupla. Esta desvantagem pode ser eliminada em reacções de olefinas cíclicas e haletos arilo pela adição de sais de Ag(I) ou Tl(I). ^{[34] [66]}

Por fim, o passo de término consiste na libertação de Pd(0) que irá iniciar novamente o ciclo catalítico. Ocorre por ataque nucleofílico ao Pd pelo que por substituição nucleofílica ou por eliminação redutiva do nucleófilo coordenado liberta o Pd(0). ^{[63], [67]}

1.6.2. Reacção de acoplamento de Jeffery

Uma das formas de aumentar o rendimento das reacções de Heck é aplicar as condições de Jeffery, a introdução de sais de tetralquilamónio no meio reaccional é uma modificação importante nas condições padrão da reacção de Heck. O sal de tetrabutylamónio pode estabilizar os colóides metálicos formados *in situ* prevenindo a sua agregação com partículas maiores normalmente inactivas ou pouco activas e funciona como agente de transferência de fase. Pode haver formação de Bu₃N como produto de degradação da [ⁿBu₄N]Br devido ao uso de altas temperaturas de reacção.

Segundo estas condições o sistema catalítico baseia-se em precursores de Pd(II), tais como Pd(OAc)₂ e PdCl₂. O Pd(OAc)₂ é usado com brometo de tetrabutylamónio com ou sem fosfina, há autores que utilizam a fosfina e outros não utilizam este ligando. ^{[68]- [73]}

1.6.3. Reacções de Heck sob irradiação com microondas

A irradiação por microondas é conhecida como uma forma de fornecer energia que acelera muitas reacções em síntese orgânica. Têm sido publicados alguns trabalhos sobre reacções catalisadas por paládio com irradiação no microondas, e as condições reaccionais apresentam alternativas seguras, económicas e amigas do ambiente em síntese orgânica. ^[74]
- [75]

Wang *et al* ^[76] demonstraram que sob irradiação com microondas utilizando $\text{Pd}_2(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ como catalisador em água diminuíam os custos da reacção de Heck e o uso de solventes contaminadores do ambiente. Com a irradiação com o microondas a reacção é mais selectiva com haletos do que quando são utilizadas condições clássicas.

As olefinas constituem materiais de partida e intermediários importantes na descoberta de novas drogas com diversas aplicações, sendo assim Collina *et al* ^[77] desenvolveram um protocolo rápido (10-20 minutos), eficiente, régio- e esteroselectivo utilizando microondas na síntese de olefinas di- e tri-substituídas a partir de arilação de Heck sem fosfina (catalisador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$).

A eficiência do uso de MW em reacções de Heck levou-nos a adoptar esta forma de fornecimento de energia para efectuar a síntese das 3-estirilflavonas neste trabalho.

Capítulo 2

Capítulo 2 - Síntese de 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas

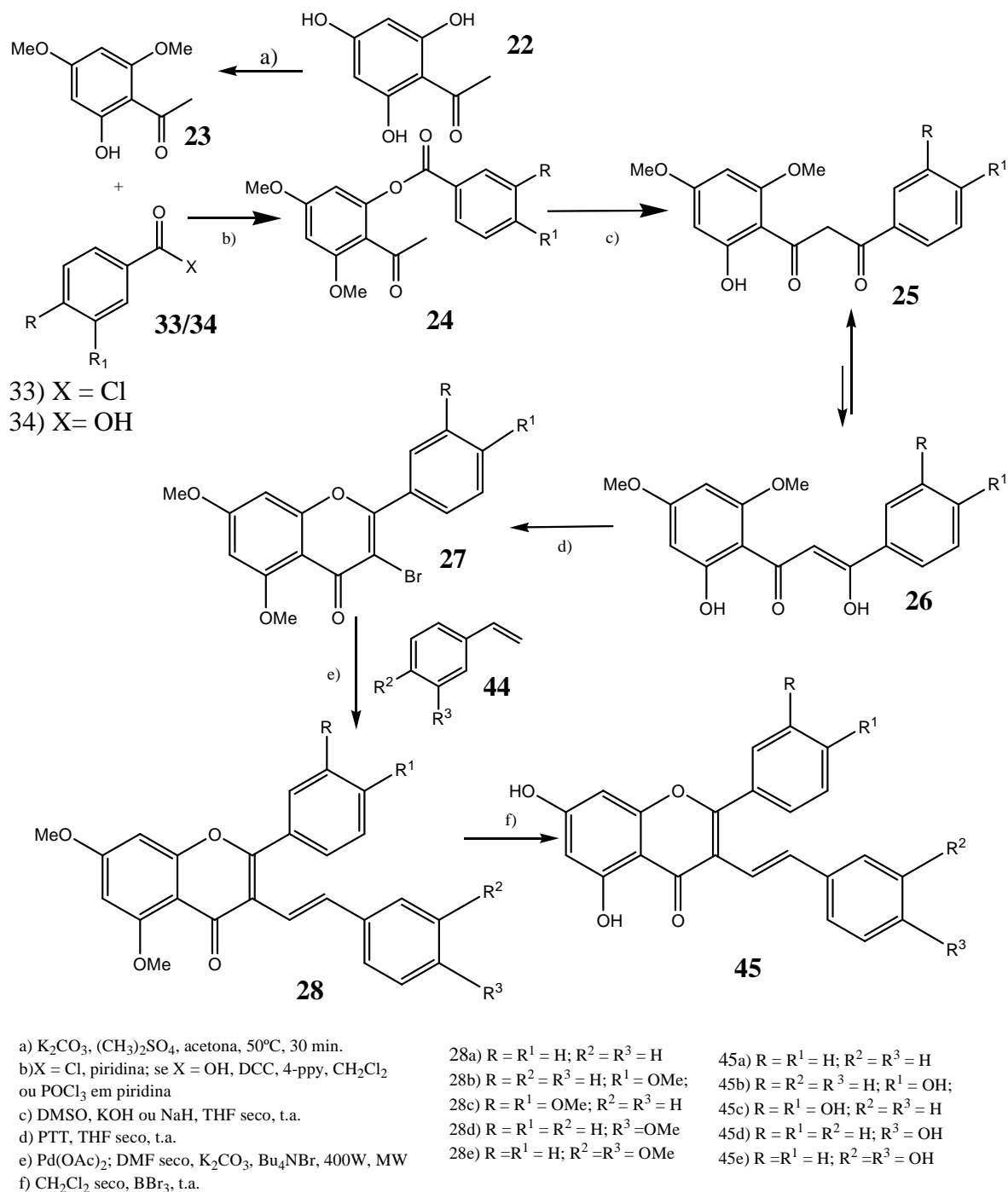
2.1. Preâmbulo

Este trabalho teve como objectivo principal a síntese de poli-hidroxi-3-estirilflavonas. Atendendo ao outro objectivo deste trabalho, que era a síntese de compostos com actividade antioxidante, optou-se por manter o anel A das flavonas com um padrão de substituição idêntico ao da quercetina (**16**, Figura 4). Assim começou-se pela protecção de grupos hidroxilo da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**22**) por metilação, obtendo-se a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona ^[78] (**23**). O passo seguinte consistiu na síntese de 2'-aróioxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas (**24**) por métodos de benzoilação que foram optimizadas de modo a obter melhores rendimentos e tempos de reacção mais curtos.

A síntese das 3-aril-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (**25/26**) foi realizada a partir da transposição do grupo benzoílo da posição 2' para a posição 2 das acetofenonas em meio básico. A bromação e ciclização das 3-aril-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas, utilizando PTT como agente de bromação, possibilitou a síntese das 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas (**27**) correspondentes.

A reacção de Heck constitui uma ferramenta importante na formação de novas ligações C-C entre haletos de arilo e alcenos, sendo assim sob irradiação no microondas foram sintetizadas 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas (**28**) utilizando as condições de Jeffery uma vez que estas foram as melhores condições reaccionais.

Finalmente a desprotecção dos grupos metoxilo da 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas a partir do método de desprotecção utilizado pelo grupo de investigação de química orgânica originará as 3-estiril-5,7-di-hidroxiflavonas (Esquema 11).



Esquema 11 – Esquema geral da síntese

2.2. Síntese de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas

As condições de bromação como anteriormente foi referido podem originar flavonas mono, di ou tri-bromadas em diferentes posições. Como se pretende obter flavonas monobromadas na posição 3, recorreu-se ao uso de PTT na ciclização de 3-aryl-

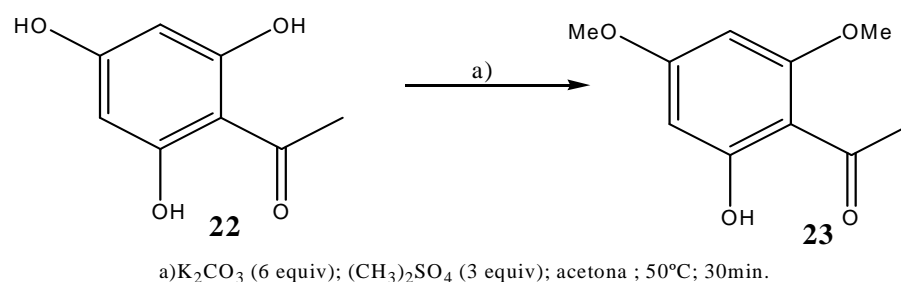
1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas, método esse que demonstrou num estudo recente ser eficiente na obtenção de 3-bromo-2-estirilcromonas.^[79] Além disso, sabe-se que o PTT é um agente de bromação selectivo e promove o meio ácido necessário que possibilitará a ciclização das 3-aryl-2-bromo-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas em 3-bromoflavonas.^[34]

Para sintetizar as 3-bromoflavonas pretendidas foi necessário sintetizar a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona que por tratamento com derivados de ácido benzóico e/ou cloretos de benzoílo, origina as 2'-aroíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas correspondentes. Estas serão, em seguida transformadas nas β -dicetonas que por ciclização na presença de PTT originam as 3-bromoflavonas pretendidas (Esquema 11).

2.2.1. Síntese de 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona

Na síntese de muitos compostos, principalmente de flavonas, é muito importante a protecção de grupos hidroxilo presentes nos reagentes de partida. Com esta protecção evita-se a formação de produtos secundários ao longo do processo de síntese com consequente aumento do rendimento das reacções.

A protecção de dois grupos hidroxilo da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**22**) permitiu obter a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**23**). Escolheu-se o grupo metoxilo como grupo protector porque não é volumoso e não interfere nas transformações necessárias, além disso o nosso grupo de investigação tem experiência na remoção eficaz destes grupos.^[42] A reacção foi efectuada em presença de um ligeiro excesso de agente alquilante (sulfato de dimetilo), excesso de base (carbonato de potássio), usando acetona como solvente e aquecendo a 50°C durante 30 minutos (Esquema 12). A 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona foi obtida em bom rendimento (89%).



Esquema 12- Síntese de 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona

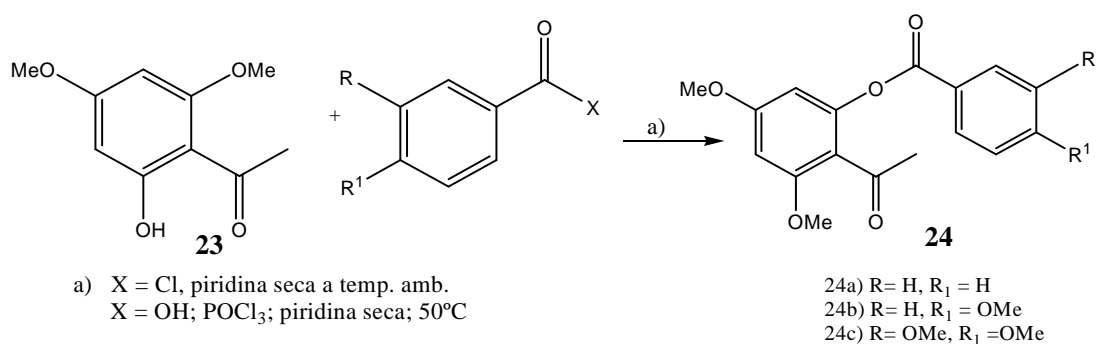
2.2.2. Síntese de 2'-aroíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas

As 2'-aroíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas pretendidas foram obtidas por esterificação do grupo hidroxilo da 2'-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona.

O método mais usual consiste no tratamento de uma solução da 2'-hidroxiacetofenona apropriada em piridina seca, com cloreto de aroílo apropriado ou quando este não é comercial, usa-se o ácido benzóico correspondente e cloreto de fosforilo para gerar o cloreto de ácido *in situ*. Tendo disponíveis os cloretos de benzoílo (**33a**) e *p*-metoxibenzoílo (**33b**) iniciou-se o estudo de síntese das respectivas 2'-aroíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas (**24a,b**). [78], [86]

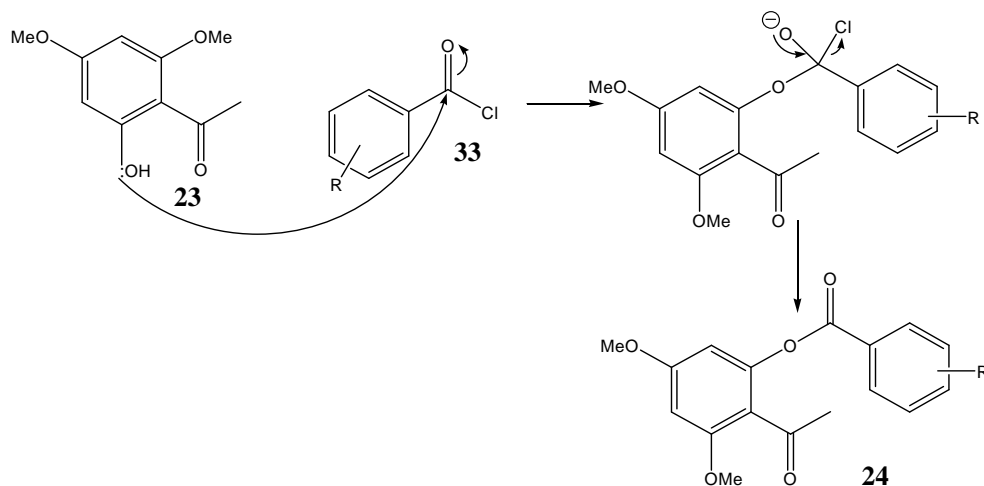
Na síntese das 2'-aroíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas (**24a-b**) usando derivados de cloreto de ácido, a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona foi esterificada na presença de piridina seca e do cloreto de aroílo correspondente à temperatura ambiente (Esquema 13). Utilizou-se, inicialmente um ligeiro excesso de cloreto de ácido (1,2 equiv) e a mistura esteve sob agitação magnética durante 12h. Ao fim deste tempo acidificou-se o meio reaccional e extraiu-se a fase orgânica com clorofórmio e após purificação do resíduo, por cromatografia de coluna obtiveram-se os compostos pretendidos em fracos rendimentos (Entrada 1 e 2, Tabela 1).

O aumento da quantidade de cloreto de ácido e do tempo de reacção, testados com cloreto de *p*-metoxibenzoílo (**33b**) (Entrada 3 e 4, Tabela 1) demonstrou que estes eram parâmetros importantes para a eficiência da síntese. O mesmo veio a ser comprovado quando se aplicaram as melhores condições na síntese de 2'-benzoíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24a**) (Entrada 5, Tabela 1).



Esquema 13 – Síntese de 2'-aroíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas (**24a-c**)

O mecanismo de reacção das 2'-hidroxiacetofenona (**23**) com cloretos de benzoílo (**33**) é uma típica reacção de substituição nucleofílica de um acilo. O mecanismo mostra a formação de um intermediário tetraédrico que por perda do ião cloreto origina o éster correspondente.



Esquema 14- Mecanismo de reacção de benzoilação de 2'-hidroxiacetofenonas com cloretos de benzoílo

Tabela 1 - Condições reaccionais de síntese de 2'-aroiloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas **24a** e **b**

Entrada	Cloreto de aroílo	Equiv molares	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	33b	1,2	12	44
2	33a	1,2	12	40
3	33b	1,5	16	60
4	33b	1,7	24	80
5	33a	1,7	24	89

Tendo sido estabelecidas as melhores condições de síntese das 2'-aroiloxiacetofenonas (**24a**) e (**24b**) passou-se ao estudo da síntese do derivado (**24c**), que atendendo ao facto de só existir disponível o ácido 3,4-dimetoxibenzoico, gerou-se o cloreto de ácido *in situ* com POCl₃. Foram testadas diferentes condições, envolvendo alterações de quantidade de ácido e de POCl₃, bem como o tempo e a temperatura de reacção. Contudo, as melhores condições de síntese da 2'-(3,4-dimetoxibenzoíloxi)-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24c**) envolvem o uso de 1,2 equiv molares de ácido 3,4-dimetoxibenzoico (**34**) e 5 equiv de POCl₃ em piridina seca, com aquecimento a 50°C

durante 4 horas. A 2'-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-4',6'-dimetoxiacetofenona pretendida foi obtida com um rendimento de 69%.

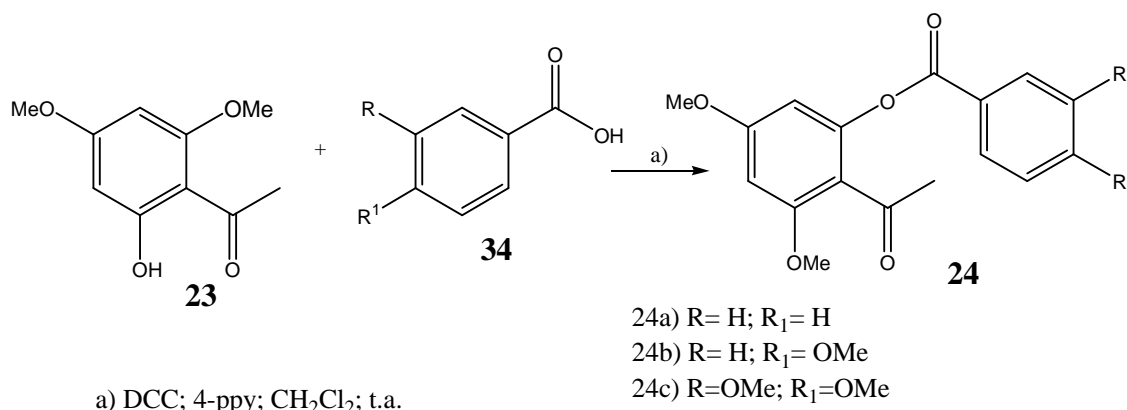
Tendo em conta que o POCl_3 é um reagente tóxico e que há outro método de esterificação utilizado com sucesso pelo nosso grupo de investigação decidiu-se tentar este método na síntese da acetofenona (**24c**).^[80] Este método consiste no tratamento da 2'-hidroxiacetofenona de partida (**23**) com DCC, 4-ppy e o ácido carboxílico correspondente. Assim, uma mistura contendo a acetofenona (**23**), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 4-ppy e o ácido 3,4-dimetoxibenzóilo (**34**) foi dissolvida em CH_2Cl_2 e ficou à temperatura ambiente, sob agitação e atmosfera de azoto até toda a acetofenona de partida ser consumida.

O resultado obtido (Entrada 3, Tabela 2) foi bom pelo que resolveu-se testar o mesmo método na síntese das outras acetofenonas (**24a**) (**24b**) (Esquema 15). Contudo, embora os rendimentos sejam satisfatórios (Entrada 1 e 2, Tabela2) são mais baixos do que os anteriores.

Tabela 2- Condições reaccionais de síntese das 2'-aróloxiacetofenonas (24a-c) usando a DCC na reacção de benzoilação

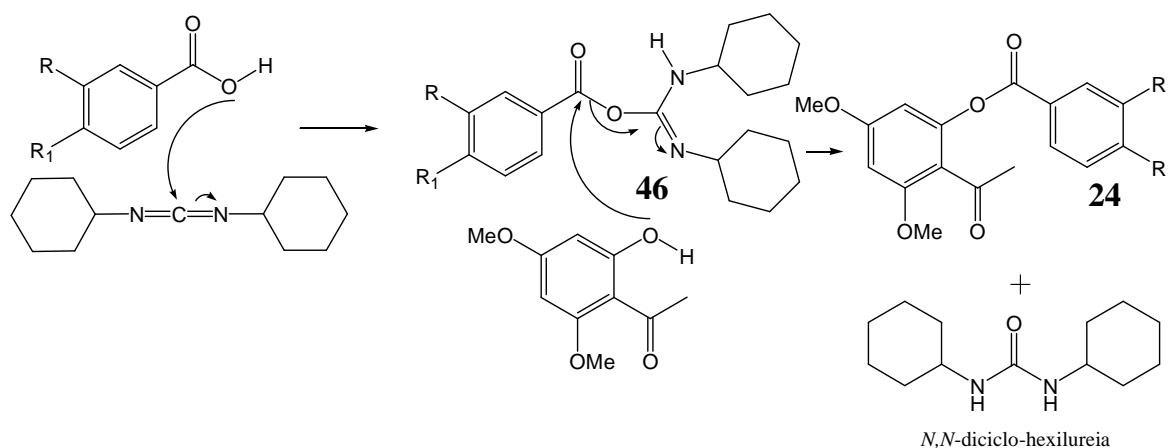
Entrada	Composto	Solvente	Tempo reacção (h)	DCC (Equiv molares)	4ppy (Equiv molares)	Ácido carboxílico correspondente ^a	Rendimento (%)
1	24a	CH_2Cl_2	168	1,7	0,15	1,2	65
2	24b	CH_2Cl_2	169	2,5	0.20	1,7	67
3	24c	CH_2Cl_2	168	1,5	0,15	1,3	90

^a- Para o composto **a** utiliza-se o ácido benzóico, para o composto **b** o ácido 4-metoxibenzóico e para o composto **c** o ácido 3,4-dimetoxibenzóico



Esquema 15-Síntese de 2'-aróloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas (24a-c) utilizando DCC como agente de esterificação

O mecanismo de reacção de esterificação utilizando DCC envolve na primeira fase da reacção a adição do ácido carboxílico a uma das ligações duplas do DCC originando a *O*-acilisoureia (**46**). No segundo passo de reacção ocorre a adição do álcool ao grupo carbonilo da *O*-acilisoureia formando um intermediário tetraédrico que por dissociação origina o composto (**24**) e a *N,N'*-diciclo-hexilureia que nas condições da reacção precipita, permitindo a sua filtração. ^{[81], [82]}



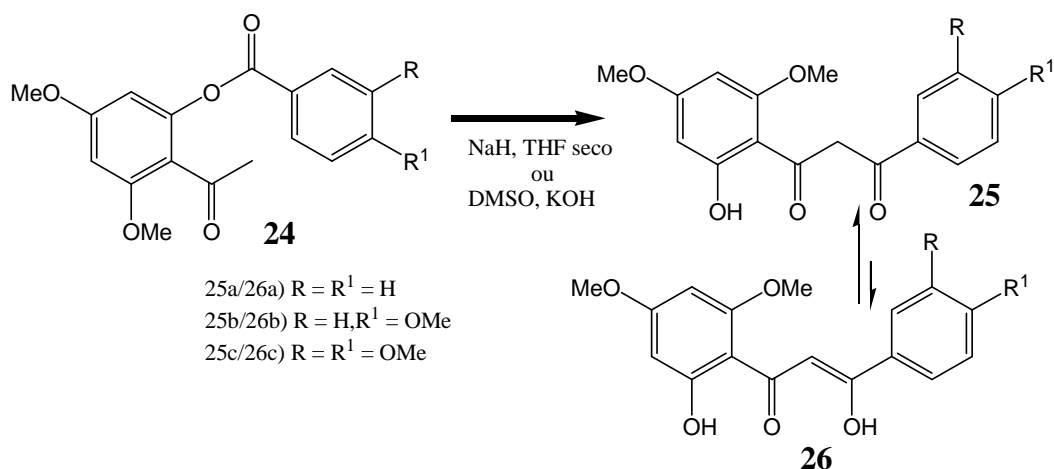
Esquema 16 – Mecanismo de reacção de esterificação de 2'-hidroxiacetofenonas usando DCC

Do estudo realizado sobre a síntese das 2'-aroíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas (**24a-b**) verificou-se que utilizando derivados cloreto de ácido os rendimentos são melhores e o tempo de reacção é inferior. No caso da síntese de 2'-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24c**) em que não há cloreto de ácido disponível, o método de esterificação na presença de DCC e 4-ppy é muito mais eficiente do que o método em que se utiliza POCl₃. Além disso a purificação do produto da reacção é mais fácil quando se utiliza diclorometano como solvente do que quando o solvente é a piridina seca, uma vez que a eliminação da piridina não é fácil. O elevado tempo de reacção é largamente compensado pelo aumento, cerca de 20%, no rendimento da reacção.

2.2.3. Síntese de 3-aril-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas

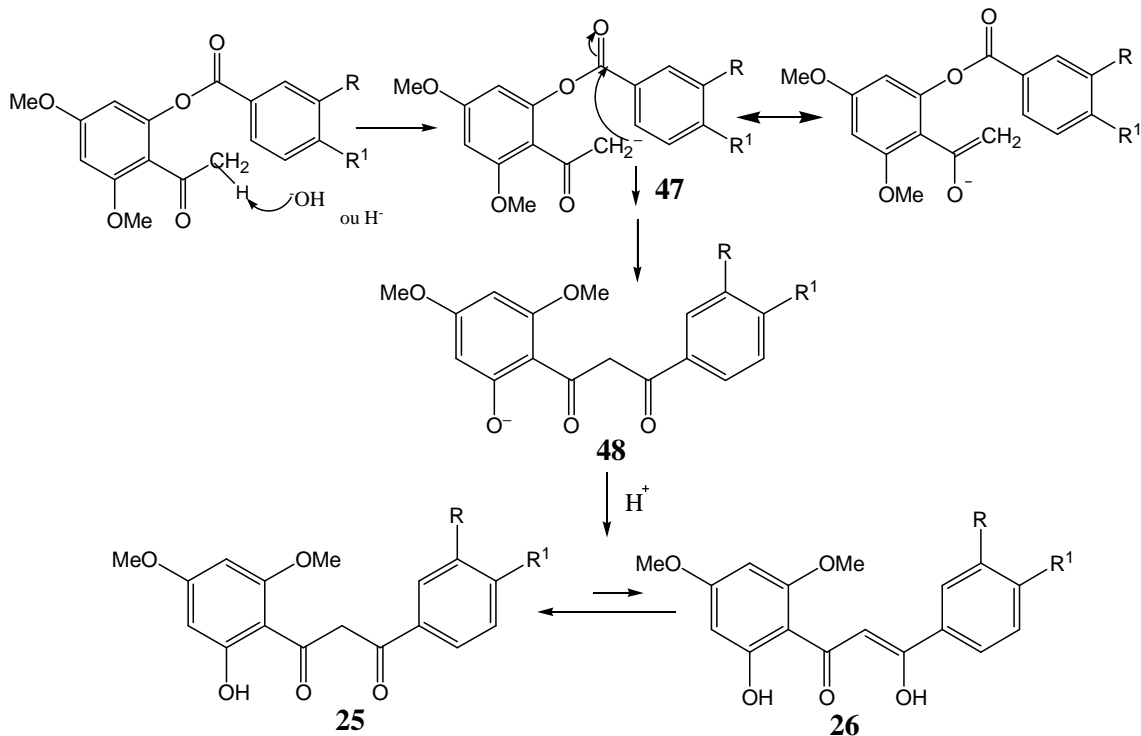
Existem diversos métodos de síntese de β -dicetonas sendo os mais usados a condensação de Claisen, a acilação de β -alquilcetonas e a condensação aldólica de aldeídos ou β -alquilcetonas para produzir 3-hidroxicetonas que em seguida são oxidadas. Neste trabalho as β -dicetonas foram sintetizadas por transposição do grupo aroílo da posição 2'

para a posição 2 da acetofenona em meio básico. ^[83] ^[84] Neste trabalho foram testadas duas condições reaccionais já anteriormente estudadas no nosso grupo (Esquema 17). ^[7] ^[9] ^[85]



Esquema 17 – Síntese de 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (25a-c/26a-c)

São usados como bases o hidróxido de potássio e o hidreto de sódio que são bases suficientemente fortes para captarem o próton ácido da acetofenona e iniciar a transposição do grupo aroílo (Esquema 18).



Esquema 18 – Sequência reaccional para a formação das 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas utilizando KOH ou NaH

Iniciou-se o estudo da síntese da 3-fenil-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-diona (**25a**), tratando a 2'-arófloxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24a**) com 1,5 equiv de NaH em THF seco (Esquema 17). A mistura foi refluxada durante 8 horas, o controlo por tlc indicou que no meio reaccional já não havia reagente de partida. Após purificação do resíduo por cromatografia de coluna e análise por RMN de ^1H verificou-se que o composto estava contaminado com o reagente de partida. Foi necessário efectuar nova purificação por cromatografia de coluna para isolar a 3-fenil-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-diona (**25a**) com um rendimento de 65%.

As diversas alterações nas condições reaccionais, tempo de reacção e quantidades de base não permitiram um aumento do rendimento. Assim sendo as restantes 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (**25b-c**) foram sintetizadas seguindo o mesmo procedimento, tendo o cuidado de controlar o tempo necessário para que fosse totalmente consumida a acetofenona de partida correspondente (Tabela 3).

Tabela 3 – Condições reaccionais de síntese das 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (25a-c/26a-c)

Composto	Tempo de reacção (h)	Solvente	NaH (equiv molares)	Rendimento (%)
25a/26a	8	THF seco	1,5	65
25b/26b	4	THF seco	1,5	68
25c/26c	6	THF seco	1,5	66

De modo a procurar novas rotas de síntese de 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas, facilitar a sua purificação e obtê-las em melhores rendimentos, foi testado outro método de síntese (Esquema 17). Uma solução das 2'-arófloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas (**24a-c**) em DMSO esteve sob agitação à temperatura ambiente na presença de KOH moído. As condições experimentais foram testadas e modificadas com o objectivo de obter os compostos pretendidos com melhores rendimentos e as melhores condições experimentais, as quais estão resumidas na tabela 4.

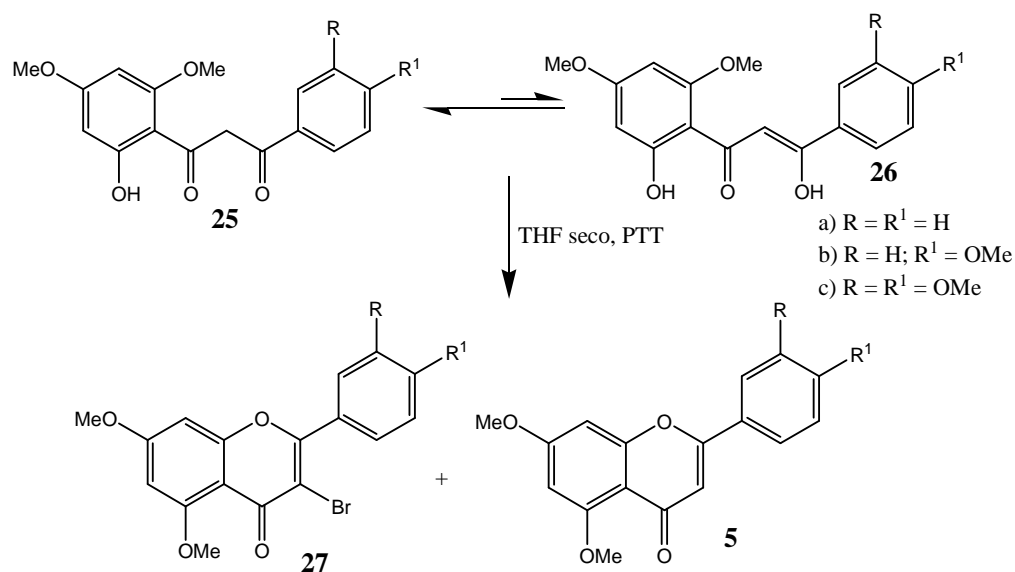
Tabela 4 – Condições reaccionais de síntese das 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (25a-c/26a-c)

Composto	Tempo de reacção (h)	Solvente	KOH (equiv molaes)	Rendimento (%)
25a/26a	1,5	DMSO	5	75
25b/26b	5	DMSO	5	50
25c/26c	2	DMSO	5	76

Analisando estes dois métodos de síntese das 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas verificou-se que em alguns casos será mais eficaz utilizar o sistema KOH/DMSO e noutros NaH/THF. A síntese da 3-fenil-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-diona (**25a**) e 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)propano-1,3-diona (**25c**) funciona melhor, por ter melhor rendimento, menor tempo de reacção e uma purificação mais fácil, utilizando o sistema KOH/DMSO. Por outro lado, a síntese da 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona (**25b**) é mais eficiente quando se usa o sistema NaH/THF.

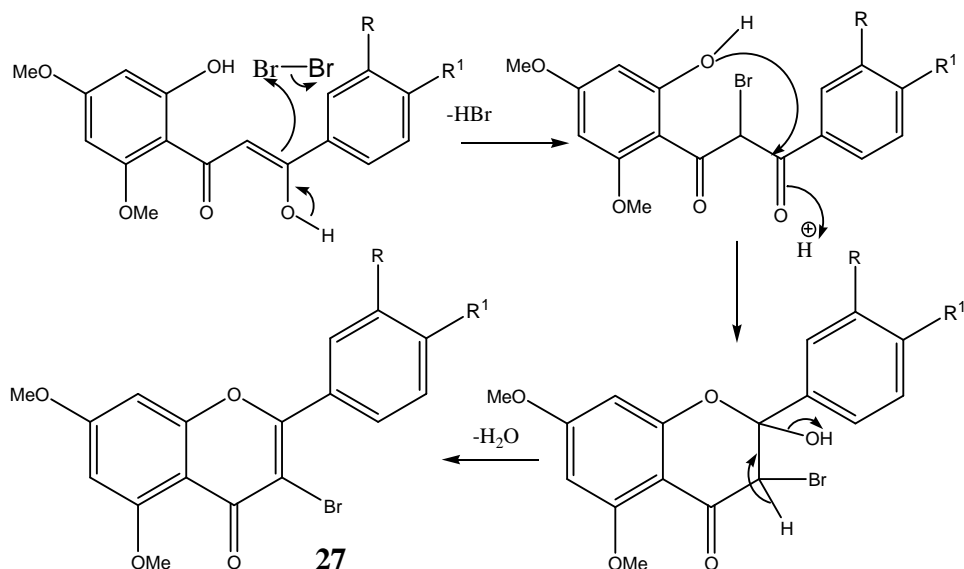
2.2.4. Síntese de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas

Depois de se terem obtidas as 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (**25a-c**), o passo seguinte consiste na obtenção das 3-bromoflavonas pretendidas (**27a-c**). Tendo por base trabalhos anteriores do nosso grupo de investigação em que o PTT foi usado com sucesso na síntese de 3-bromocromonas via bromação e ciclização de 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas, ^[86] resolveu-se experimentar as mesmas condições reaccionais. Este método é referenciado como possibilitando a bromação de posição α -carbonílicas de β -dicetonas, em consequência do bromo gerado *in situ*, seguida de ciclização devido ao meio reaccional ser ligeiramente ácido em consequência da libertação de HBr (Esquema 19).



Esquema 19 – Síntese de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas (27a-c)

O mecanismo da reacção de bromação e ciclização (Esquema 20) consiste na halogenação da ligação dupla da forma enólica com libertação do ácido bromídico. Posteriormente pelo ataque nucleófilo do grupo hidroxilo da acetofenona ao carbono carbonílico da posição 3 ocorre o fecho do anel, seguida de desidratação para dar origem às 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas (27a-c).



Esquema 20 - Sequência reaccional para a formação das 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas utilizando PTT

A primeira tentativa de ciclização e bromação foi efectuada com a 3-fenil-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-diona (**25a**) usando 1,5 equiv de PTT em THF seco, à temperatura ambiente, durante 2,5 horas (Esquema 19). Após tratamento adequado isolou-se a 3-bromo-5,7-dimetoxiflavona pretendida (**27a**) em quantidade residual (rendimento inferior a 10%) e verificou-se que ocorreu grande degradação. Atendendo a que a temperatura ambiente era elevada (~30°C) tentou-se efectuar a síntese a baixas temperaturas e usando menor quantidade de PTT. Após algum estudo sobre as condições experimentais desta transformação encontraram-se as condições de síntese que possibilitaram a obtenção das 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas pretendidas (Tabela 5). Contudo, os rendimentos obtidos foram muito baixos e obtiveram-se as flavonas (**5a-c**) correspondente como produtos secundários.

Tabela 5 – Condições reaccionais de síntese de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas utilizando PTT

Composto	Solvente	Equiv molares de PTT	Tempo de reacção (min)	Temperatura (°C)	Rendimento 27 (%)	Rendimento 5 (%)
27a	THF seco	1,0	40	2	23	10
27b	THF seco	1,0	105	2	25	7
27c	THF seco	1,0	120	2	22	8

Tentou-se sintetizar a 3-bromo-5,7,4'-trimetoxiflavona utilizando clorofórmio como solvente ^[54] a baixas temperaturas (0-2°C), contudo a análise dos produtos obtidos demonstrou que só se formou a 5,7,4'-trimetoxiflavona (**5b**).

Seguidamente testou-se metanol seco ^[54] como solvente mantendo as restantes condições reaccionais. Além da dificuldade de dissolução da β -dicetona, os resultados obtidos foram maus, grande degradação, tendo sido isolada a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona bromada e a flavona (**5**) como produto maioritário.

Um abaixamento acentuado da temperatura (-80°C) não trouxe melhorias, apenas demonstrou que não ocorria reacção, tendo-se recuperado a β -dicetona.

Após todas estas alterações das condições de reacção só com o aumento do tempo de reacção, a utilização de THF recentemente seco e modificando a forma de terminar a reacção, isto é, terminar numa solução saturada de tiosulfato de sódio de modo a remover

o possível excesso de bromo no meio reaccional, foi possível duplicar os rendimentos da síntese (Tabela 6). Obtiveram-se sempre as flavonas (**5a-c**) como produtos secundários.

Numa tentativa de diminuir o tempo de reacção, usou-se a radiação de microondas com potência baixa (50W) e durante pouco tempo (10 min) para não aumentar muito a temperatura no seio da reacção, usando as mesmas proporções quer de PTT como de solvente usadas nas condições de aquecimento clássico. Constatou-se que no final deste tempo de reacção ainda havia uma percentagem significativa de 3-fenil-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-diona (**25a**) 30% por reagir, 24% de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavona (**27a**) e 7% de 5,7-dimetoxiflavona (**5a**). A tentativa de aumentar o tempo de reacção (~40 min) e/ou potência (100W) aplicadas à reacção não trouxe melhorias.

Tabela 6 – Condições óptimas de síntese das 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas (27a-c)

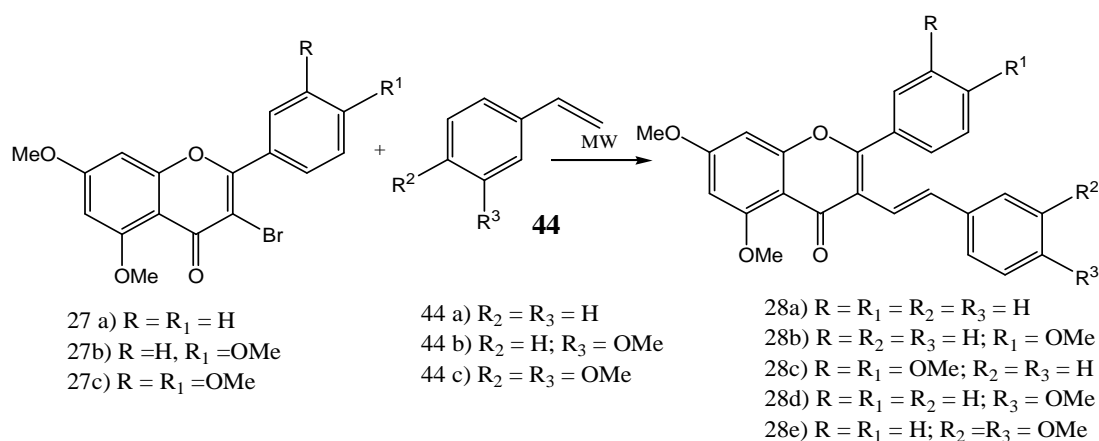
Composto	Solvente	Equiv molares de PTT	Tempo de reacção (h)	Temperatura (°C)	Rendimento 27 (%)	Rendimento 5 (%)
27a	THF seco	1,5	30	t.a.	45	10
27b	THF seco	1,5	34	t.a.	50	13
27c	THF seco	1,5	36	t.a.	40	7

2.3. Síntese de 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas

Entre os vários catalisadores existentes [nomeadamente o PdCl_2 , tetraquis de paládio e o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$] foi utilizado ao longo das experiências, o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Por ser mais barato e por apresentar melhores resultados na reacção de Jeffery. Quando o catalisador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ é utilizado em sistemas livres de fosfina, a catálise começa com a formação do complexo aniónico $[(\text{H}_2\text{O}) \text{Pd}(\text{OAc})]^-$, que activa o haleto de arilo via adição oxidativa formando o intermediário aniónico $[\text{PhPdXOAc}]^-$. Este composto é detectado também como produto da adição oxidativa da PhX a $\text{Pd}(0)$ e estabilizado por NaX . A olefina coordena a $[\text{PhPdXOAc}]^-$ e uma nova ligação C-C é formada no passo de inserção migratória. Depois da eliminação do hidrogénio da posição β , o ciclo catalítico fecha pela formação da olefina arilada e $[\text{PdX}]^-$. Quando são usados os brometos de arilo a reacção é mais lenta uma vez que a adição oxidativa é mais lenta. ^[56]

Têm sido utilizados uma grande variedade de solventes sendo que os mais usados o DMF, DMSO, NMP e acetonitrilo.

Iniciou-se o estudo da síntese de 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas (**28a-c**) pela reacção de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavona (**27a**) com um excesso de estireno, na presença de acetato de paládio, cloreto de potássio, carbonato de potássio, brometo de tetrabutylamónio e DABCO e usando a NMP como solvente (Esquema 21). A reacção esteve sob irradiação microondas, a uma potência de 400W e durante 15 minutos. Isolaram-se produtos de degradação, e um composto novo que após purificação e análise por RMN de ^1H se verificou ser o composto pretendido, a 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas (**28a-c**).



Esquema 21 – Reacção de Heck das 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas com estireno

Atendendo a que o rendimento não foi bom foram efectuadas algumas alterações com o objectivo de aumentar a eficiência da síntese (Tabela 7). Os resultados obtidos neste primeiro estudo evidenciaram que depois de 10 minutos de reacção já não havia reagente de partida e que tempos de reacção mais longos provocam mais degradação. Assim foram utilizadas as condições descritas na entrada 3 na tabela 7 para sintetizar os compostos **28a-c**, as quais foram obtidos em rendimentos moderados (20-34%).

De modo a melhorar os rendimentos experimentou-se foram efectuadas algumas alterações as condições de Jeffery inicialmente utilizadas, representadas na tabela 8.

Tabela 7 – Reagentes e respectivas condições da reacção de Heck

Entradas	1	2	3
Catal. (equiv)	6mol %	6mol%	6mol%
K ₂ CO ₃ (equiv)	1,5	2	2
KCl (equiv)	1	1,5	1,5
Estireno (equiv)	5	5	5
BrBu ₄ NH ₂	2	2,5	2,5
DABCO	1,5	2	2
Potência (W)	400	400	400
Tempo (min.)	15	20	10
Solvente	NMP	NMP	NMP

Tabela 8 – Condições reaccionais de síntese de 3-estiril-5,6-dimetoxiflavonas sob irradiação no MW

	Entrada 1 ^a	Entrada 2 ^a	Entrada 3 ^a	Entrada 4 ^b
Equiv molares K ₂ CO ₃	3,0	3,0	1,5	3,0
Equiv molares Pd(OAc) ₂	0,15	0,15	0,07	0,15
Equiv Molares estireno	5,0	5,0	5,0	5,0
Solvente	DMF	NMP	DMF	DMF
Tempo (min.) e potência (W)	10, 400	10, 400	20, 400	10, 400
η (%)	45	24	-	25
Agente de transferência de fase	Bu ₄ NBr	Bu ₄ NBr	Bu ₄ NHSO ₄	Bu ₄ NBr

^a - Foram utilizados estes procedimentos para síntese do composto 25b, ^b - Este procedimento foi usado para síntese do composto 25c

Pode observar-se pelos resultados obtidos de síntese das 3-estiril-5,6-dimetoxiflavonas (**28a-e**, Tabela 9) que utilizando as condições reaccionais da entrada 1 (Tabela 8) os rendimentos obtidos na síntese das 3-estiril-5,6-dimetoxiflavonas (**28a, c, d e**) são moderados. Verificou-se uma grande degradação do reagente de partida e ocorre contaminação do produto obtido com Bu₃N resultante da decomposição do [Bu₄N]Br.

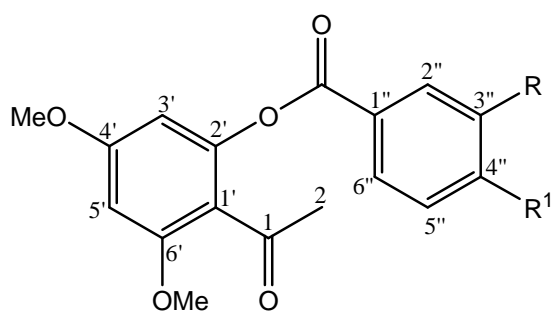
Tabela 9 – Rendimentos obtidos na síntese das 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas (28a-e)

Composto	Rendimento (%)
28a	40
28b	45
28c	25
28d	32
28e	26

2.4. Caracterização estrutural dos produtos sintetizados

A análise estrutural em química orgânica é muito importante para garantir, sem qualquer dúvida a estrutura dos compostos sintetizados no laboratório. Isto é, identificar caso existam várias possibilidades, o isômero obtido. Como adiante será explicado, isso é particularmente importante no caso do tautomerismo ceto-enólico das 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas, na localização inequívoca do átomo de bromo nas 3-bromoflavonas e na configuração absoluta da ligação dupla do grupo 3-estirilo das 3-estirilflavonas. Esta análise recorre a várias técnicas que permitem uma elucidação estrutural mais precisa dos compostos obtidos, a ressonância magnética nuclear (RMN), com os estudos mono e bidimensionais foi a técnica mais usada. Contudo foram obtidos ainda os espectros de massa dos compostos.

2.4.1. Caracterização estrutural de 2'-aróloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas



24a) R = R¹ = H

24b) R = H, R¹ = OMe

24c) R = R¹ = OMe

Os espectros de RMN de ^1H das 2'-aróloxiacetofenonas (24a-c), mostram alguns sinais característicos, que são comuns a todas as acetofenonas sintetizadas neste trabalho. Um destes sinais é o do metilo do grupo acetilo que aparece em forma de singuleto e com δ 2,47 a 2,48 ppm (Tabela 10). Outros sinais característicos destes compostos são os dois singuletos devido à ressonância dos prótons dos dois grupos metoxilo ligados aos carbonos C-4' e C-6' a δ 3,81 – 3,83 ppm e 3,85 – 3,86 ppm, respectivamente. Por fim, o núcleo comum a todas as 2'-aróloxiacetofenonas sintetizadas, apresenta os sinais correspondentes aos prótons H-3' e H-5' que surgem sob a

forma de dois dupletos, a δ 6,39 – 6,41 ppm e δ 6,36-6,38 ppm, respectivamente, e que apresentam constante de acoplamento ($J \approx 2$ Hz) valor característica de acoplamento entre prótons aromáticos em posição *meta*. Os baixos desvios químicos dos sinais correspondentes a estes prótons resultam da protecção causada pelos grupos metoxilo das posições C-4' e C-6' que protegem as posições *orto* e *para*.

Tabela 10 – Desvios químicos (em ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 2'-aroíloxiacetofenonas (**24a-c**)

Composto	24a	24b	24c
H-2	2,48	2,47	2,48
H-3'	6,41	6,39	6,40
H-5'	6,37	6,36	6,38
4'-OCH₃	3,83	3,82	3,81
6'-OCH₃	3,86	3,85	3,86
3''-OCH₃	-	-	3,950
4''-OCH₃	-	3,88	3,952
H-3''	7,49	6,96	-
H-5''	7,49	6,96	6,92
H-4''	7,62	-	-
H-2''	8,14	8,09	7,62
H-6''	8,14	8,09	7,80

O grupo 2'-aroíloxilo é diferente para as três acetofenonas sintetizadas, por exemplo, a 2'-benzoiloxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24a**) não possui substituintes nesse anel, logo o seu espectro de RMN de ^1H (Figura 11) apresenta nas zonas aromáticas sinais característicos da presença de um anel aromático monosubstituído, isto é, um sinal a $\delta \approx 7,49$ ppm correspondente aos prótons H-3'',5'', a $\delta \approx 7,62$ ppm correspondente ao próton H-4'' e a $\delta \approx 8,14$ ppm correspondente aos prótons H-2'',6'', que devido à sua localização em posição *orto* relativamente ao grupo carbonilo sentem mais o seu efeito desprotector.

O espectro de RMN de ^1H das 2'-aroíloxiacetofenonas (**24b – c**) apresenta os sinais, em forma de singuleto, correspondentes aos prótons dos grupos metoxilo adicionais, que naturalmente surgem com desvios químicos típicos para este tipo de prótons (Tabela 10). Na zona aromática do espectro surgem os sinais característicos do padrão de substituição do grupo 2'-aroíloxilo. Ou seja dois sinais em forma de dupletos correspondentes aos prótons H-2'',6'' e H-3'',5'', típica de um anel *para*-substituído, como é o caso da 2'-(4-metoxibenzoíloxi)-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24b**).

No caso da 2'-(3,4-dimetoxibenzoíloxi)-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24c**) a presença dos dois grupos metoxilo provoca uma assimetria no anel aroíloxi, consequentemente leva ao aparecimento de três sinais correspondentes aos prótons H-2'', H-5'' e H-6'', respectivamente em forma de duplete para H-2'' e H-5 e duplo duplete para o H-6''. Os desvios químicos (Tabela 10) são característicos das proximidades dos grupos carbonílo e metoxilo, ou seja o próton H-6'' é mais desprotegido devido ao efeito sacador do carbonílo, ao contrário do próton H-2'' que encontra na mesma posição e sofre o efeito protector do grupo metoxilo *orto* relativamente a este. Já o próton H-5'' é o mais protegido, pois é *orto* relativamente ao grupo metoxilo e não sente o efeito desprotector do grupo carbonílo.

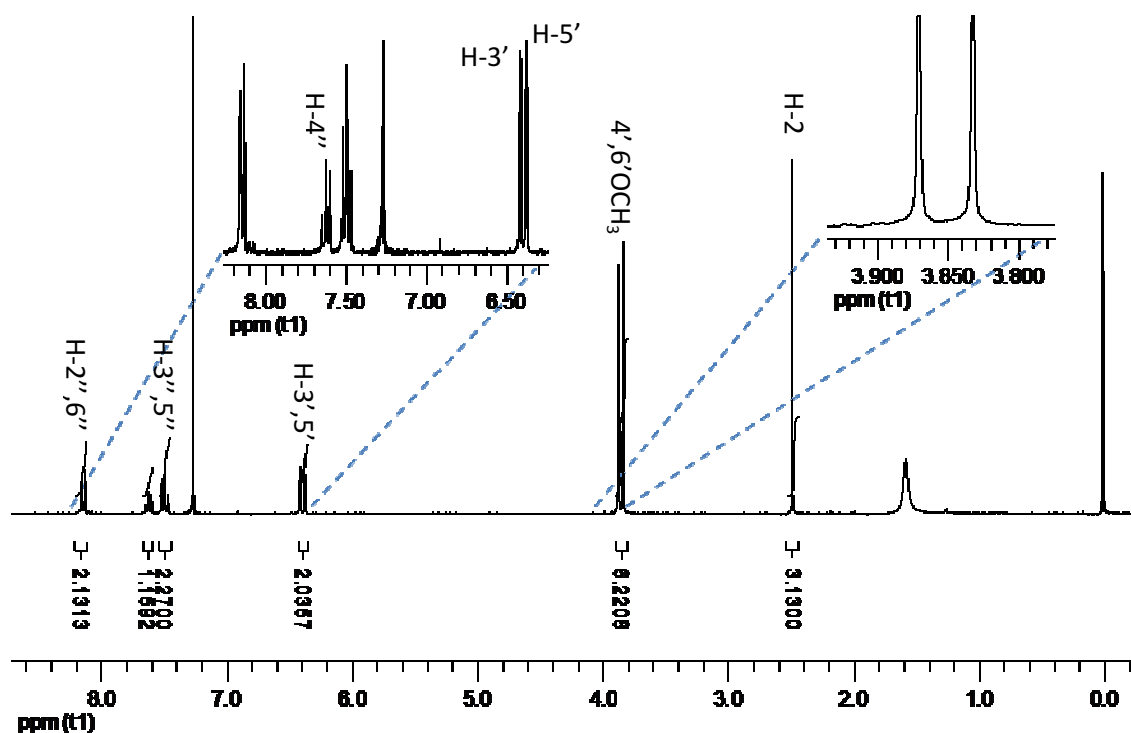


Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H de 2'-benzoíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24a**).

Os espectros de RMN de ^{13}C destas acetofenonas confirmam a semelhança estrutural entre elas. Nomeadamente o sinal correspondente ao carbono C-2 a $\delta \approx 32$ ppm, ao carbono C-1 a $\delta \approx 200$ ppm e ao carbono do carbonílo do éster a $\delta 165$ ppm. Com o auxílio dos espectros bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC e HMBC) foi possível identificar a ressonância dos restantes carbonos do esqueleto estrutural destes compostos e confirmar as anteriormente referidas (Tabela 11).

Por exemplo o espectro de HSQC da 2'-benzoiloxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24a**) (Figura 12) permite a identificação inequívoca dos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-2, C-4'', C-3'',5'' e C-2'',6'' respectivamente a δ 31,9, 128,6, 128,5 e 130,3 ppm.

No caso da 2'-(3,4-dimetoxibenzóiloxi)-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24c**) é também possível identificar de forma inequívoca os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-2'', C-5'' e C-6'' a δ 112,3, 110,3, 124,5 ppm respectivamente (Figura 13).

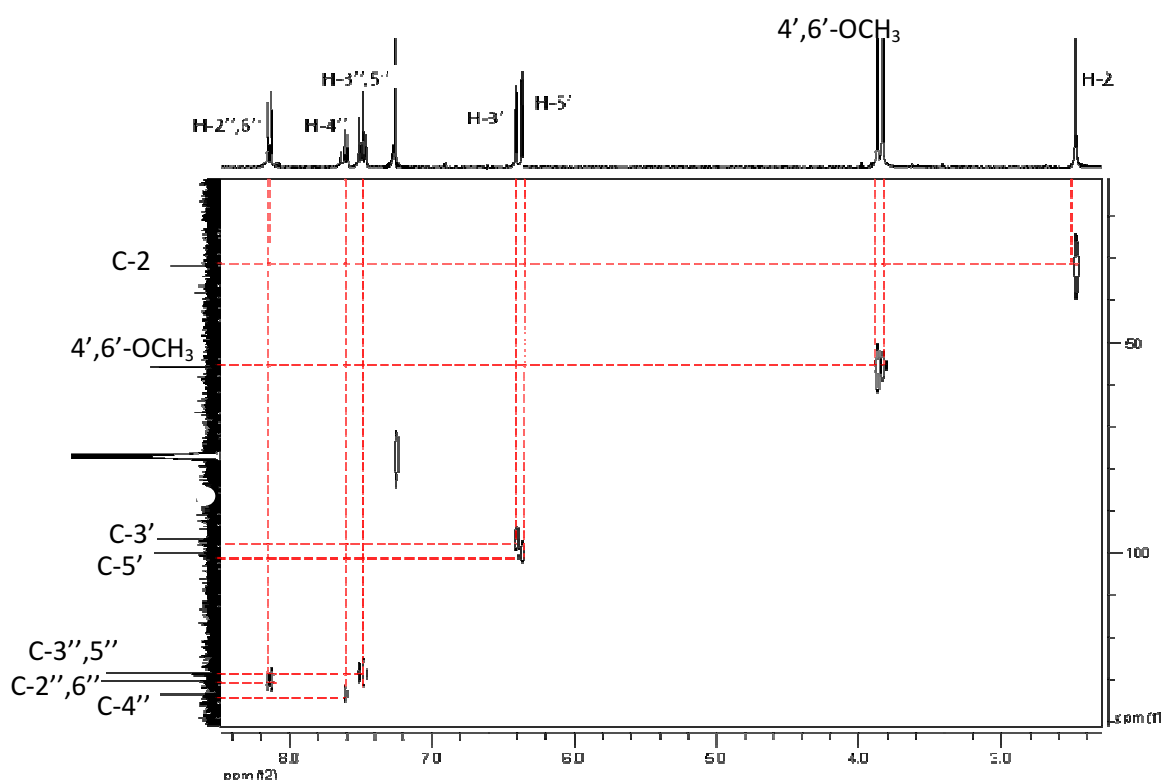


Figura 12 – Espectro de HSQC de 2'-benzoiloxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24a**)

Estes espectros possibilitam identificar outras correlações importantes que nos levam a assinalar as ressonâncias correspondentes aos carbonos C-3', C-5', 4'-OCH₃ e 6'-OCH₃ (Tabela 11).

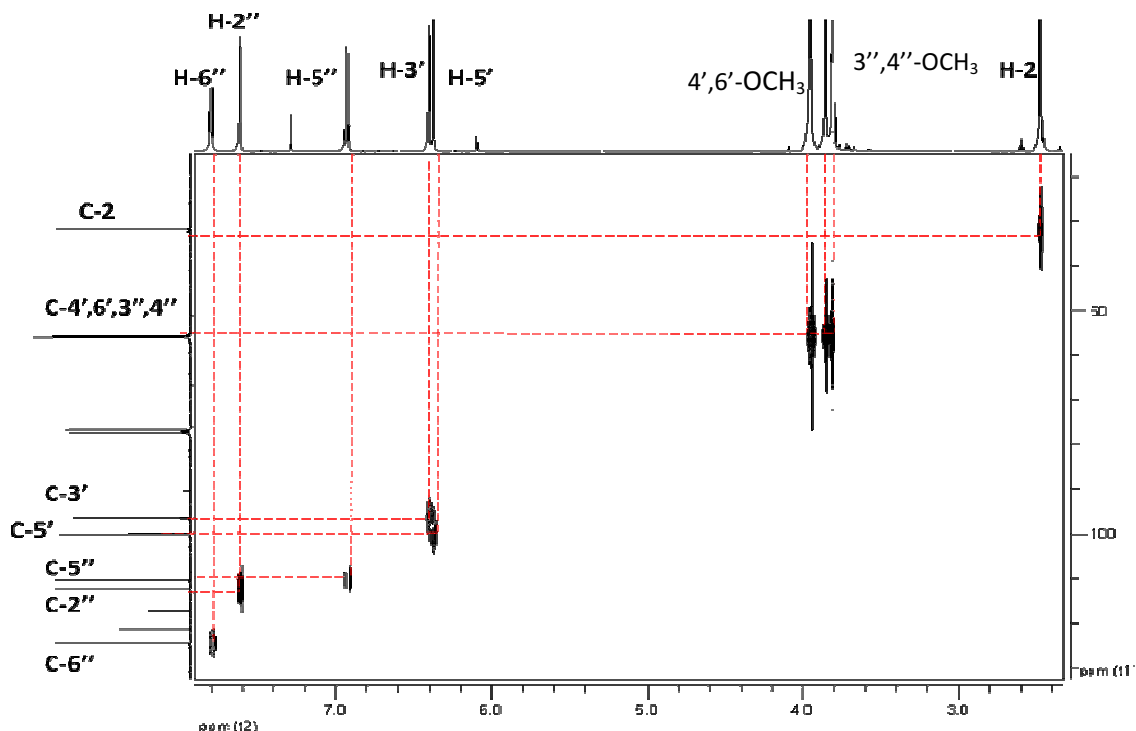


Figura 13 – Espectro de HSQC de 2'-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-4',6'-dimetoacetofenona (24c)

Com o auxílio dos espectros HMBC foi possível identificar os sinais correspondentes à ressonância de carbonos não protonados. É possível detectar a conectividade a duas ou a três ligações de certos prótons com estes carbonos (Figura 14). Além disso podem-se confirmar os assinalamentos anteriormente referidos.

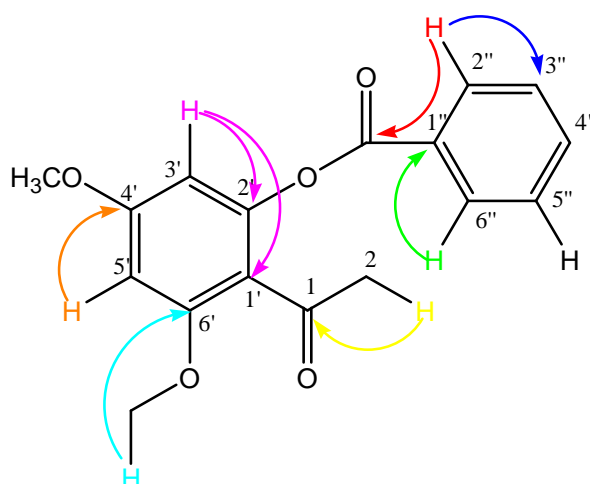


Figura 14 – Conectividades encontrada nos espectros de HMBC da 2'-aróiloxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (24a)

Tabela 11 - Desvios químicos (em ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 2'-aroíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas (24a-c)

Composto	24a	24b	24c
C-1	199,3	199,5	199,3
C-2	31,9	31,9	31,8
C-1'	117,3	117,5	117,2
C-2'	149,9	149,8	149,7
C-3'	96,8	96,5	96,4
C-4'	159,1	158,9	158,9
C-5'	100,1	100,1	99,9
C-6'	162,2	162,0	162,0
C-1''	129,2	121,5	121,4
C-2''	128,6	132,4	112,3
C-3''	128,5	113,8	149,7
C-4''	130,3	163,9	153,5
C-5''	128,5	113,8	110,3
C-6''	128,6	132,4	124,5
C=O	165,2	164,6	164,6
4'-OCH ₃	55,6	55,6	55,5
6'-OCH ₃	55,9	55,8	55,8
3''-OCH ₃	-	-	55,9
4''-OCH ₃	-	55,4	55,9

2.4.2. Caracterização estrutural de 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas

A característica mais importante dos espectros de RMN de ^1H das 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas mostra que existem como uma mistura tautômérica, embora a forma β -dicetônica seja o tautômero ligeiramente mais abundante, cerca de 57% da forma dicetônica e 43% da forma enólica no caso da 3-fenil-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)prop-2-eno-1-ona (**25a**) (Figura 15).

Para 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona (**25b**) aproximadamente 71% a forma β -dicetônica e 29% para a forma enólica e para a 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)propano-1,3-diona (**25c**) aproximadamente 81% da forma β -dicetônica e 19% da forma enólica. O espectro de RMN de ^1H caracteriza-se pelo aparecimento de dois singletos a valores de ressonância elevados, correspondentes aos prótons 2'-OH e 3-OH a δ 13,74-13,75 e 15,53-15,79 ppm,

respectivamente, da forma enólica e a forma dicetônica apresenta um singuleto a δ 13,45-13,47 ppm correspondente a ressonância do próton 2'-OH (Tabela 12).

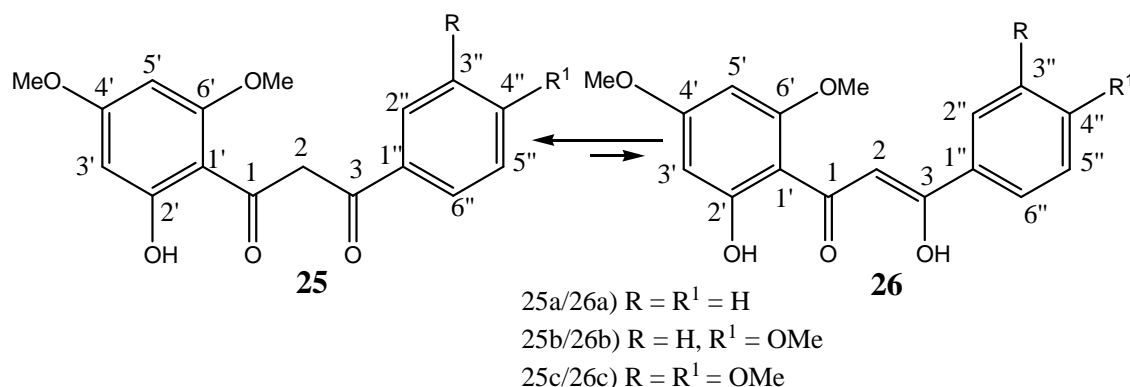


Tabela 12 - Desvios químicos (em ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (25a-c/26a-c)

Composto	25a/26a	25b/26b	25c/26c
H-2 (enólica)	7,34	-	7,30
H-2 (cetônica)	4,56	4,52	4,53
2'-OH (cetônica)	13,7	13,7	13,7
3-OH	15,2	15,7	15,8
2'-OH (enólica)	13,5	13,5	13,5
H-3'	5,84	5,84	5,85
H-5'	6,09	6,09	6,09
4'-OCH ₃	3,45	3,48	3,45
6'-OCH ₃	3,82	3,83	3,82
H-3''	6,97	6,97	-
H-4''	6,97	-	-
H-2''	7,95	7,95	7,54
H-5''	6,97	6,97	6,93
H-6''	7,95	7,95	7,59
3''-OCH ₃	-	-	3,94
4''-OCH ₃	-	3,93	3,97

A ressonância dos prótons H-2 das formas tautoméricas são muito diferentes, embora surjam nos dois casos sob a forma de singuleto. A forma enólica do composto **26a** o sinal aparece a δ 7,34-7,28 ppm, na forma dicetônica **25a-c** o sinal aparece a δ 4,52-4,56 ppm.

O espectro de RMN de ¹H dos compostos (**25a-c/26a-c**) apresenta na zona mais protegida, os sinais em forma de singuleto dos prótons dos substituintes metoxilo no anel A e B. Na zona aromática aparecem os prótons do anel da acetofenona e do grupo benzoíloxilo. Os substituintes metoxilo no anel A fazem com que os sinais dos prótons

H-3' e H-5' apresentem desvios químicos inferiores aos do anel B uma vez que estes prótons estão na posição *orto* relativamente aos substituintes metoxilo. Contudo, neste caso o próton H-3' encontra-se a desvio químicos inferiores ao H-5' porque se encontra na posição *orto* relativamente ao grupo hidroxilo e a um dos grupos metoxilo e na posição *para* relativamente ao outro grupo metoxilo. No composto **25a/26a** os sinais dos H-3'', 4'' e 5'' aparecem sob a forma de multipletos e a menores desvios que os prótons H-2'' e 6'', estão a desvios superiores uma vez que estão mais próximos do carbono carbonílico.

O padrão de substituição no anel B leva ao aparecimento de sinais diferentes nos compostos **25b-c/26b-c**. O substituinte metoxilo na posição *para* no composto **25b/26b** provoca desvios a maiores valores de frequência para os prótons H-2'', H-6'' em forma de duplete e a desvios menores os prótons H-3'', H-5'' uma vez que estão na posição *orto* relativamente a este substituinte.

A presença de dois substituintes metoxilo no anel da acetofenona faz com que o próton H-5' apareça a baixos desvios uma vez que encontra na posição *orto* relativamente ao substituinte e *meta* relativamente ao carbono carbonílico, enquanto que os prótons H-2'' e H-6'' são os mais desprotegidos.

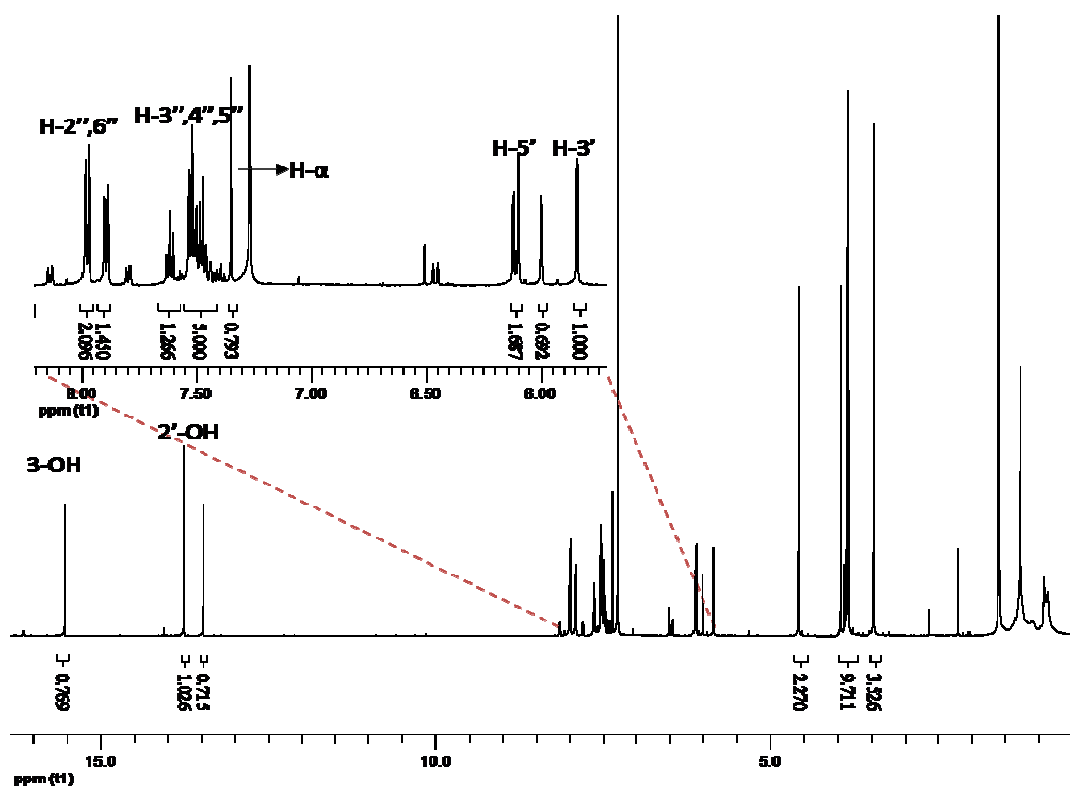


Figura 15 – Espectro de RMN de ^1H de 3-fenil- 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-diona (25a)

O aparecimento do sinal correspondente ao carbono C-3 no espectro de RMN de ^{13}C , com valores de frequência elevados δ 192 -195 ppm confirma que a forma dicetónica é predominante, uma vez que na forma enólica este carbono está ligado a um grupo hidroxilo aparecendo a desvios mais baixos (Tabela 13).

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C foi possível com recurso a espectros de RMN de correlação heteronuclear (HMBC e HSQC). O espectro de HSQC permitiu a identificação dos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos directamente ligados a prótons como por exemplo o C-3', C-5' a δ 90,8-90,9 e 93,8 ppm (Figura 16)

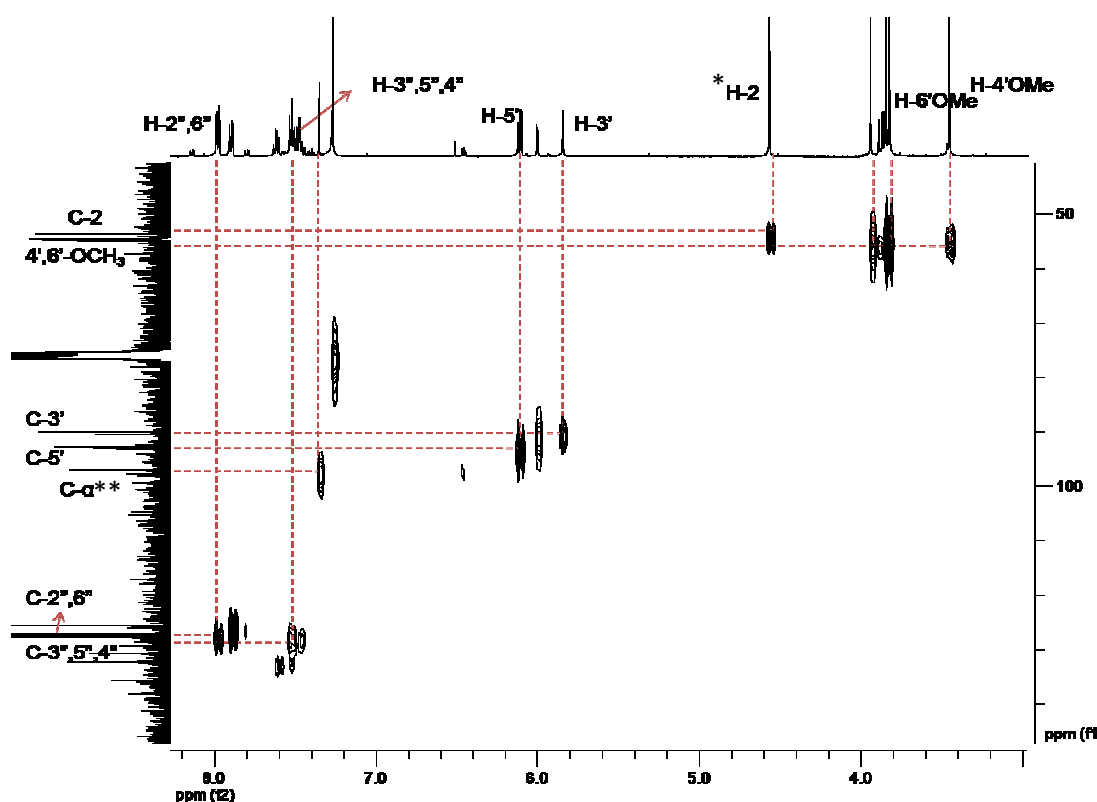


Figura 16 – Espectro de HSQC de 3-fenil-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-diona (25a)

*- sinal do próton H-2 da forma dicetónica, ** -sinal do carbono 2 da forma enólica

A ressonância do carbono C-2 é afectada pela presença do grupo 3-hidroxilo ou 3-carbonilo. Na forma dicetónica a ressonância do carbono C-2 aparece a valores inferiores de frequência ($\Delta\delta \sim 55$ ppm) e na forma enólica aparece a valores superiores de frequência ($\Delta\delta \sim 98$ ppm).

Os espectros de HMBC permitiram identificar os desvios dos carbonos não protonados a partir de conectividades de duas a três ligações dos prótons. A ressonância

dos C-1 e C-3 da forma dicetónica surjam a δ 198,6-1989 e 193,2-194,6 ppm, respectivamente.

Tabela 13 - Desvios químicos (em ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (25a-c)

Composto	25a	25b	25c
C-1	198,6	198,9	198,8
C-2	54,6	54,4	54,3
C-3	194,6	193,2	193,3
C-1'	106,3	106,2	105,7
C-2'	167,9	167,9	167,9
C-3'	90,9	90,8	90,9
C-4'	161,9	163,6	162,0
C-5'	93,8	93,8	93,8
C-6'	166,6	162,3	166,6
C-1''	136,7	129,8	129,9
C-2''	126,7	130,4	120,5
C-3''	128,8	113,9	149,1
C-4''	130,3	166,5	153,4
C-5''	128,8	113,9	110,0
C-6''	126,7	130,4	122,9
4'-OCH ₃	55,5	55,6	55,5
6'-OCH ₃	55,9	55,8	55,6
3''-OCH ₃	-	-	56,0
4''-OCH ₃	-	55,4	56,1

O assinalamento dos carbonos quaternários² foi efectuado recorrendo à técnica de HMBC, por exemplo conectividade entre os prótons H-2 e o carbono C-1 e C-3, entre o próton dos grupos metoxilo e o carbono a que eles estão ligados, entre o próton H-5' e o carbono C-1' e C-6', entre o próton H-3' e os carbonos C-2' e C-4' e entre os prótons do anel B H-2'' e H-6'' com os carbonos C-1'' (Figura 17).

² Para simplificar a linguagem utilizada, os carbonos quaternários aqui referidos são aqueles que não se encontram ligados a prótons; nada tem a ver com os carbonos de hibridação sp^3 ligados a quatro carbonos.

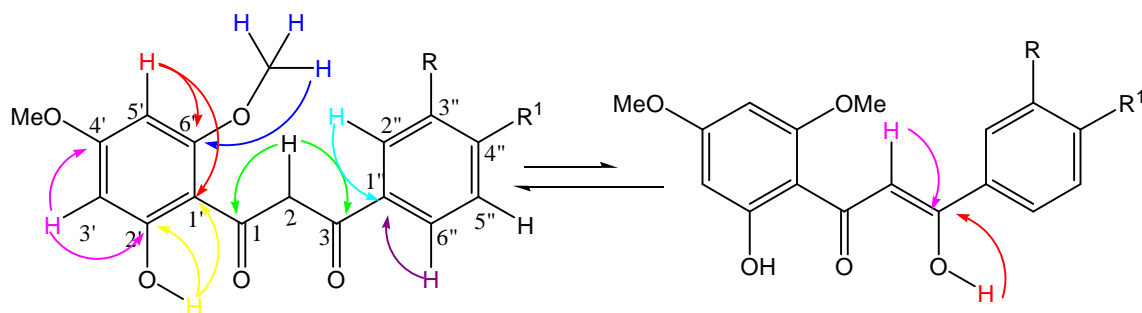


Figura 17- Conectividades encontradas nos espectros de HMBC das 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (25a-c/26a-c)

2.4.3. Caracterização estrutural de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas

A análise dos espectros de RMN de ^1H das 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas (**27a-c**) permite identificar na zona alifática os sinais em forma de singuleto correspondente aos grupos metoxilo dos anéis A e B a δ 3,88-3,97 ppm. Na zona aromática podemos ver os sinais correspondentes aos prótons H-6 e H-8 e os correspondentes aos prótons do anel B. Os primeiros surgem em todos os espectros sob a forma de dupletos, com constante típica de acoplamento *meta* ($J = 2,3$ Hz) e não sofrem grandes desvios com as alterações no padrão de substituição do anel B (Tabela 14 e Figura 18).

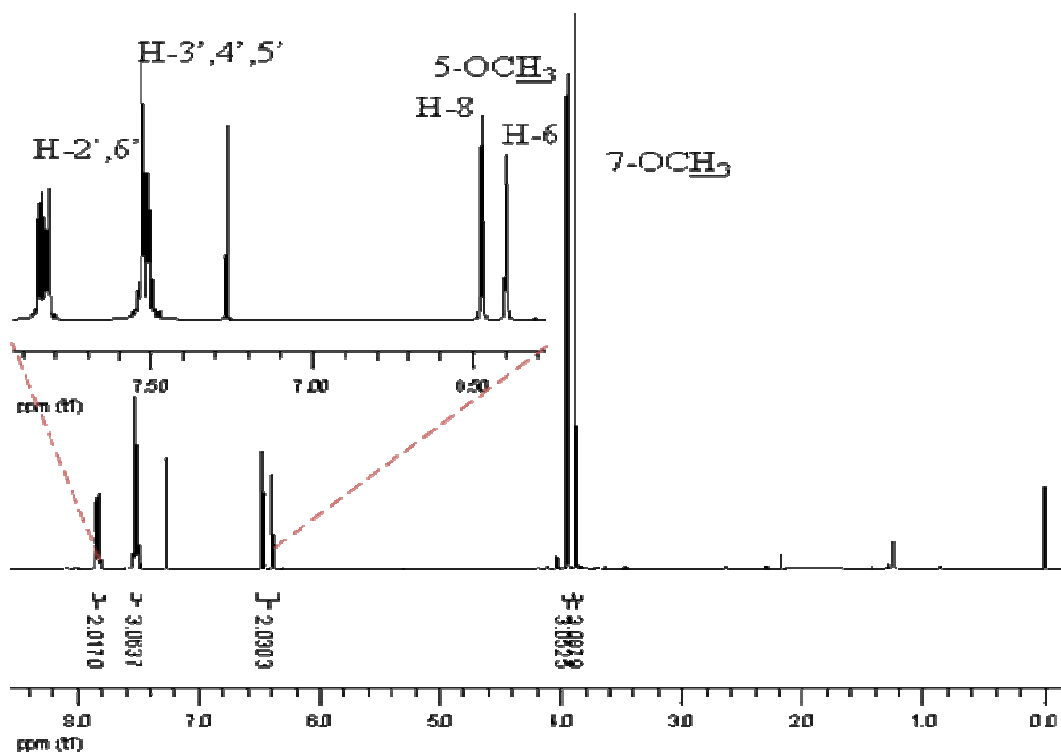


Figura 18 – Espectro de RMN de ^1H de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavona (27a)

No anel B o padrão de substituição causa grandes alterações no espectro de RMN de ^1H . A 3-bromo-5,7-dimetoxiflavona (**27a**) não possui substituintes no anel B apresentando, por isso, dois sinais em forma de multipletos a δ 7,49 - 7,54 ppm e a δ 7,80 - 7,87 ppm correspondentes respectivamente a 3 e 2 prótons. Sendo assim os sinais atribuídos à ressonância dos prótons H-3',4',5' e H-2',6'. O padrão de substituição das 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas (**27b-c**), tal como foi visto nas acetofenonas e dicetonas correspondentes, surgem sob a forma de um sistema AB para o caso da **27b** e a não equivalência entre os prótons do composto **27c** origina três sinais característicos de um anel aromático trissubstituído nas posições 1,3 e 4. Atendendo a que os substituintes são grupos metoxilo, os desvios químicos destes sinais surgem com valores inferiores, quando comparados com os da **27a** (Tabela 14).

Tabela 14 – Desvios químicos (em ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 3-bromo-4,6-dimetoxiflavonas (**27a-c**)

Composto	27a	27b	27c
7-OCH₃	3,88	3,88	3,89
H-6	6,39	6,38	6,40
5-OCH₃	3,95	3,94	3,96
H-8	6,47	6,47	6,49
H-2'	7,84	7,85	7,40
H-3'	7,51	7,01	-
H-4'	7,51	-	-
H-5'	7,51	7,01	6,99
H-6'	7,84	7,85	7,49
3'-OCH₃	-	-	3,97
4'-OCH₃	-	3,89	3,97

Tal como com os sinais dos prótons os sinais dos carbonos do anel B vão ser diferentes devido à presença de substituintes. Os carbonos protonados aparecem com sinais de grande intensidade, quando se encontram ligados a grupos metoxilo a intensidade é menor. A presença destes grupos dadores de electrões provoca desvios nos sinais, para valores inferiores de frequência, os carbonos nas posições *orto* e *para* (Tabela 15). A identificação dos sinais dos carbonos protonados e não protonados foi possível recorrendo a técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC, independente dos substituintes existentes no anel B.

Tabela 15- Desvios químicos (em ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas (27a-c)

Composto	27a	27b	27c
C-2	159,2	159,14	159,14
C-3	110,7	110,1	110,4
C-4	171,2	171,3	171,3
5-OCH ₃	55,8	56,4	55,8
C-8	96,5	96,4	96,5
7-OCH ₃	56,4	55,8	56,5
C-6	92,2	92,2	92,3
C-10	106,5	107,2	103,3
C-9	159,4	159,06	159,6
C-1'	124,8	124,9	125,0
C-2'	129,2	131,0	112,3
4'-OCH ₃	-	55,4	56,1
C-3'	130,8	113,5	148,4
C-4'	128,2	161,4	151,1
C-5'	130,8	113,5	110,3
C-6'	129,2	131,0	122,9
C-5	160,9	160,8	160,9
C-7	164,3	164,2	164,3
3'-OCH ₃	-	-	56,0

Os desvios químicos dos carbonos quaternários (C-5, 7, 9,10, 1') foram assinalados recorrendo a espectros bidimensionais de HMBC. Assim pode-se observar correlação dos sinais de H-5' e H-6' com o do C-1', a correlação de H-8 com o do C-9 e C-10 bem como a correlação do H-6 com o C-10 e ainda os prótons dos substituintes metoxilos a correlacionar com os C-5 e C-7 (Figura 19).

O espectro de HSQC (Figura 20, apresenta-se o da flavona **27a** como exemplo) permitiu identificar a ressonância dos carbonos directamente ligados aos carbonos nomeadamente de C-6, C-8, C-3',5', C-4', C-2',6' bem como dos carbonos dos substituintes metoxilo.

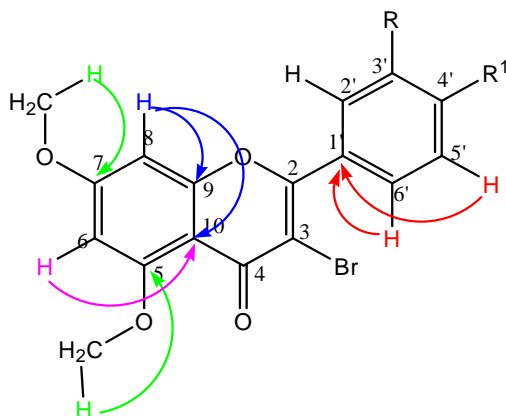


Figura 19 - Conectividades encontradas nos espectros HMBC das 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas (27a-c)

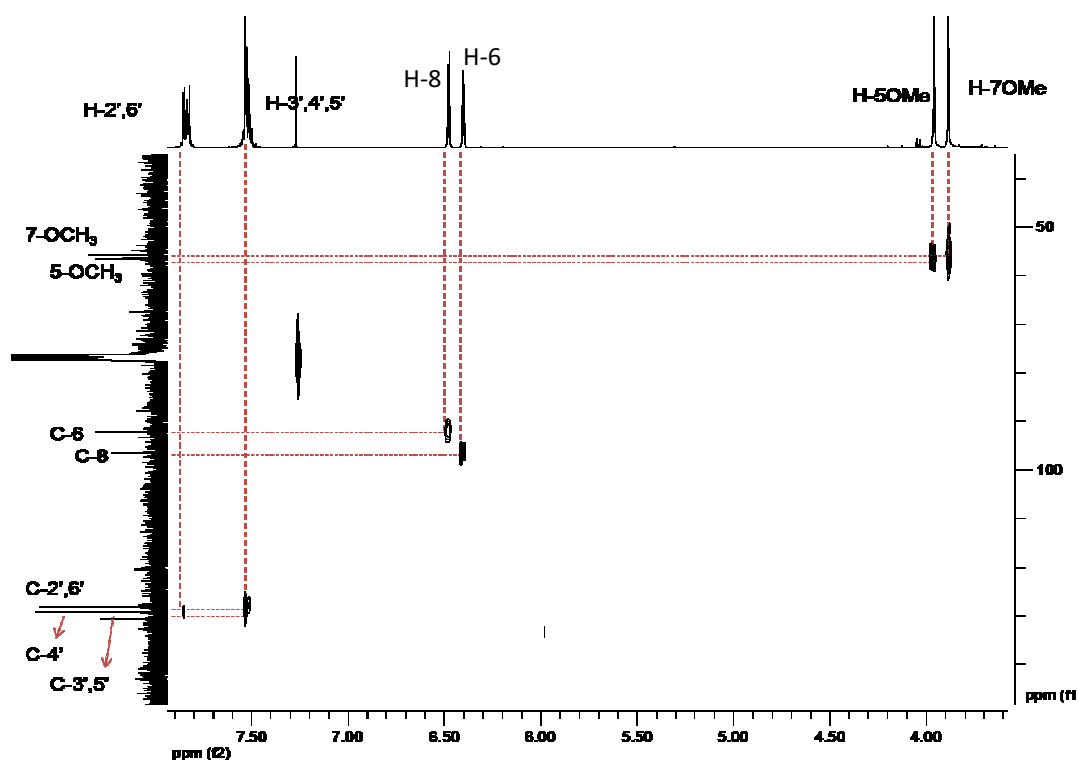


Figura 20 – Espectro de HSQC de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavona (27a)

Os espectros HMBC permitiram identificar as ressonâncias de C-5, C-7, C-9, C-10 e os carbonos aromáticos substituídos. Na figura 21 estão assinalados as ressonâncias dos carbonos do composto **27b**, os quais terão desvios similares ou com diferenças induzidas pelos substituintes presentes nas outras estruturas (**27a** e **27c**).

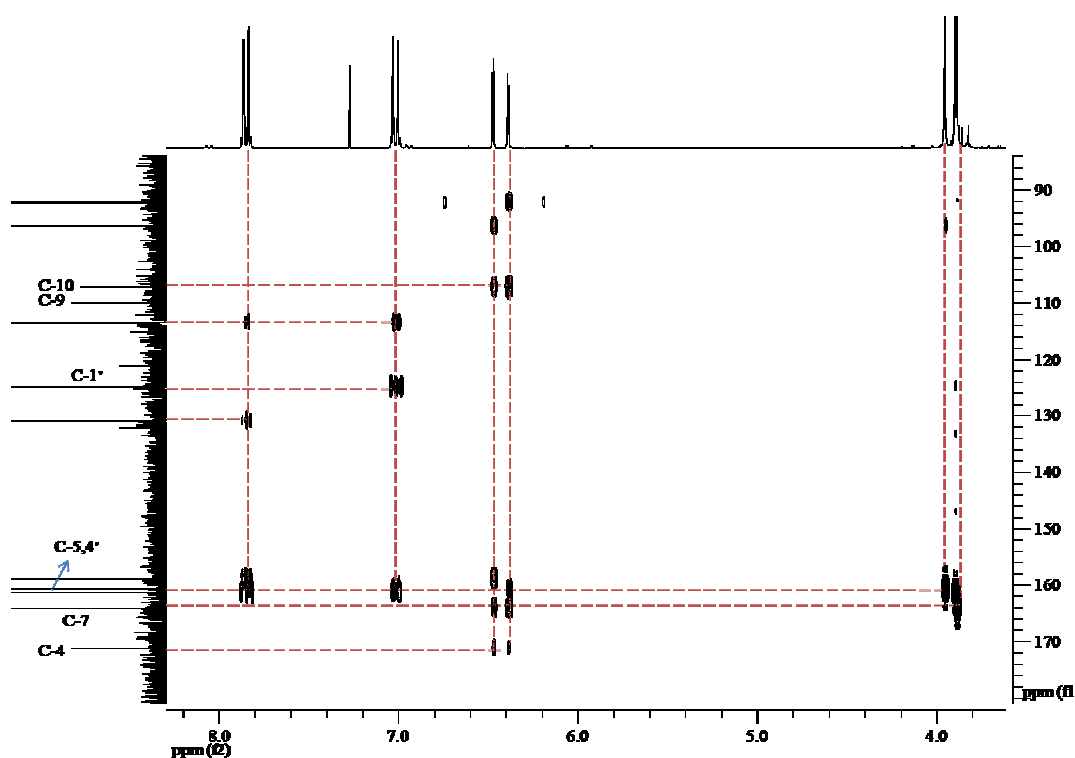
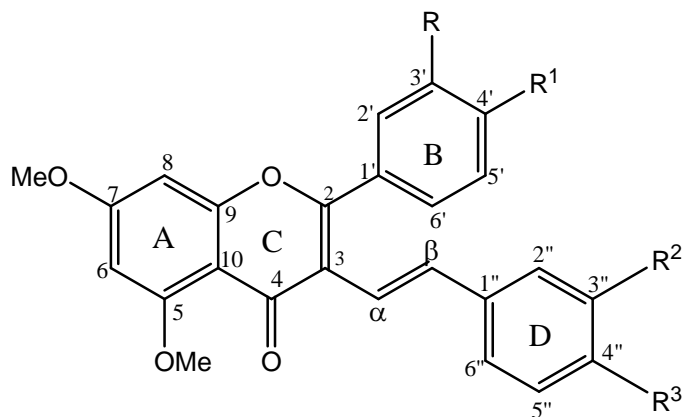


Figura 21 – Espectro HMBC da 3-bromo-5,7,4'-trimetoxiflavona (27b)

2.4.4. Caracterização estrutural de 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas



28a) $R = R^1 = R^2 = R^3 = H$

28b) $R = R^2 = R^3 = H, R^1 = OMe$

28c) $R = R^1 = OMe; R^2 = R^3 = H$

28d) $R = R^1 = R^2 = H; R^3 = OMe$

28e) $R = R^1 = H; R^2 = R^3 = OMe$

A caracterização estrutural das 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas (**28a-e**) apresenta várias semelhanças com as 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas (**27a-c**).

As principais características dos espectros das 3-estirilflavonas **28a-e** são os dois sinais em forma de duplete correspondente aos dois prótons vinílicos H- α e H- β em

configuração *trans* ($J \approx 16$ Hz) que aparecem no espectro a δ 6,65-6,82 ppm e 7,95-8,08 ppm, respectivamente. O sinal correspondente à ressonância do próton H- β aparece a valores superiores de frequência devido ao efeito desprotector anisotrópico do anel aromático.

Os espectros de RMN de ^1H destas flavonas apresentam mais prótons na zona aromática, resultantes do anel aromático D do grupo estirilo. Algumas diferenças nos desvios químicos entre os espectros dos compostos **28a-e** sintetizadas resultam da presença de substituintes metoxilo no anel B e D. A presença de substituintes metoxilo no anel D (**28 d-e**) torna o anel mais protegido verificando que os desvios dos prótons deste anel são mais baixos. Para o composto **28a** consegue-se distinguir os prótons do anel B, contudo os prótons do grupo estirilo encontram-se na zona do sinal do CDCl_3 o que dificulta a sua identificação.

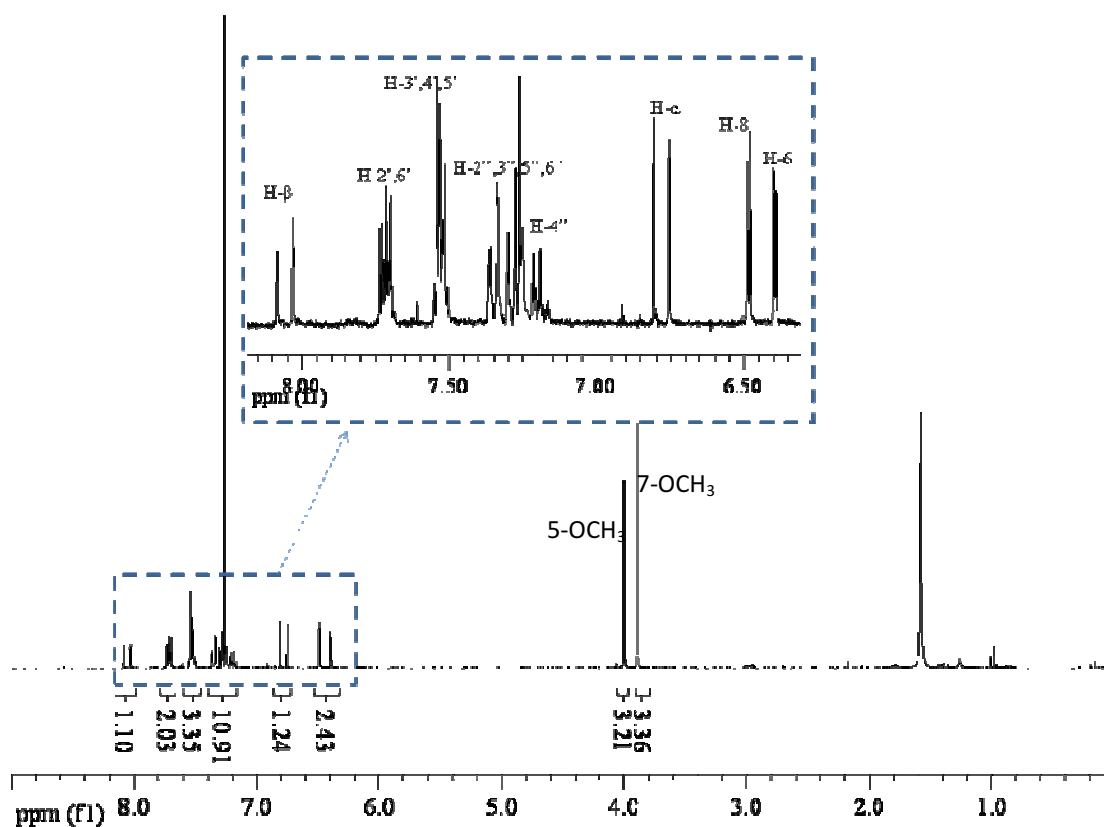


Figura 22 – Espectro de RMN de ^1H da 3-estirilo-5,7-dimetoxiflavona (**28a**)

Tabela 16 - Desvios químicos (em ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 3-estirilo-5,7-dimetoxiflavonas (28a-e)

Composto	28a	28b	28c	28d	28e
5-OCH₃	3,99	3,99	4,00	3,99	3,99
7-OCH₃	3,89	3,90	3,90	3,88	3,86
H-α	6,78	6,79	6,82	6,65	6,67
H-β	8,06	8,08	8,06	7,98	7,95
H-6	6,40	6,38	6,40	6,38	6,39
H-8	6,48	6,48	6,48	6,47	6,48
H-2'	7,72	7,68	7,53	7,72	7,73
H-6'	7,72	7,68	7,72	7,72	7,73
H-4'	7,53	-	-	7,52	7,52
H-3'	7,53	7,03	-	7,52	7,52
H-5'	7,53	7,03	7,53	7,52	7,52
3'-OCH₃	-	-	3,99	-	-
4'-OCH₃	-	3,90	3,89	-	-
H-2''	7,37	7,38	7,35	7,28	6,91
H-6''	7,37	7,38	7,35	7,28	6,91
H-3''	7,31	7,29	7,29	6,82	-
H-5''	7,31	7,29	7,29	6,82	6,79
H-4''	7,21	7,21	7,23	-	-
3''-OCH₃	-	-	-	-	3,88
4''-OCH₃	-	-	-	3,79	3,83

Os espectros de RMN de ^{13}C das 3-estiril-5,7-dimetoxiflavona (**28a-c**) apresentam desvios característicos do carbono carbonílico, C-4, a valores altos de frequência, aproximadamente 176,6 ppm e desvios a valores menores de ressonância correspondendo a desvios dos carbonos dos grupos metoxilo a δ 92,3-96,2 ppm (Tabela 17).

Com o auxílio do espectro de HSQC das 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas (**28a-e**) foi possível identificar a ressonância dos carbonos directamente ligados aos protões como por exemplo o C- α e C- β a δ 120,0-120,3 e 126,4-133,1 ppm, respectivamente bem como a ressonância dos carbonos ligados a hidrogénio dos anéis aromáticos (Tabela 17, a Figura 23 apresenta o espectro de 28a como exemplo). A conjugação do grupo carbonilo com o sistema vinílico provoca a desprotecção do C- β relativamente ao C- α .

Tabela 17 - Desvios químicos (em ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 3-estirilo-5,7-dimetoxiflavonas

Composto	28a	28b	28c	28d
C-2	161,3	161,22	161,3	159,9
C-3	118,3	117,6	118,2	117,9
C-4	176,6	176,8	176,4	176,7
C-5	160,23	161,2	163,7	161,3
C-6	96,2	96,0	96,1	96,1
C-7	163,8	163,7	163,8	163,7
C-8	92,3	92,3	92,3	92,2
C-9	158,9	158,9	158,9	159,0
C-10	108,9	108,9	108,9	108,9
5-OCH ₃	56,4	56,3	56,4	56,3
7-OCH ₃	55,7	55,4	55,74	55,7
C- α	120,0	120,3	120,0	118,4
C- β	134,1	133,7	134,1	133,6
C-1'	133,1	125,3	133,0	133,2
C-2'	129,7	131,4	130,4	129,7
C-3'	128,4	113,8	150,8	128,4
C-4'	130,4	161,23	148,6	130,3
C-5'	128,4	113,8	128,4	128,4
C-6'	129,7	131,4	129,7	129,7
C-1''	138,6	138,7	138,7	131,4
C-2''	126,4	126,4	126,4	127,6
C-3''	128,4	128,5	128,4	113,9
C-4''	127,2	127,1	127,2	159,1
C-5''	128,4	128,5	128,4	113,9
C-6''	126,4	126,4	126,4	127,6
4'-OCH ₃	-	55,5	55,73	-
3'-OCH ₃	-	-	56,1	-
3''-OCH ₃	-	-	-	-
4''-OCH ₃	-	-	-	55,2

A presença dos substituintes metoxilo nas posições 4' e 3',4' das 3-estiril-5,7,4'-trimetoxiflavona (**28b**) e 3-estiril-5,7,3',4'-tetrametoxiflavona (**28c**), respectivamente, faz com que os carbonos directamente ligados apresentem desvios para valores de frequência maiores, $\Delta\delta \sim 30$ ppm para o composto (**28b**).

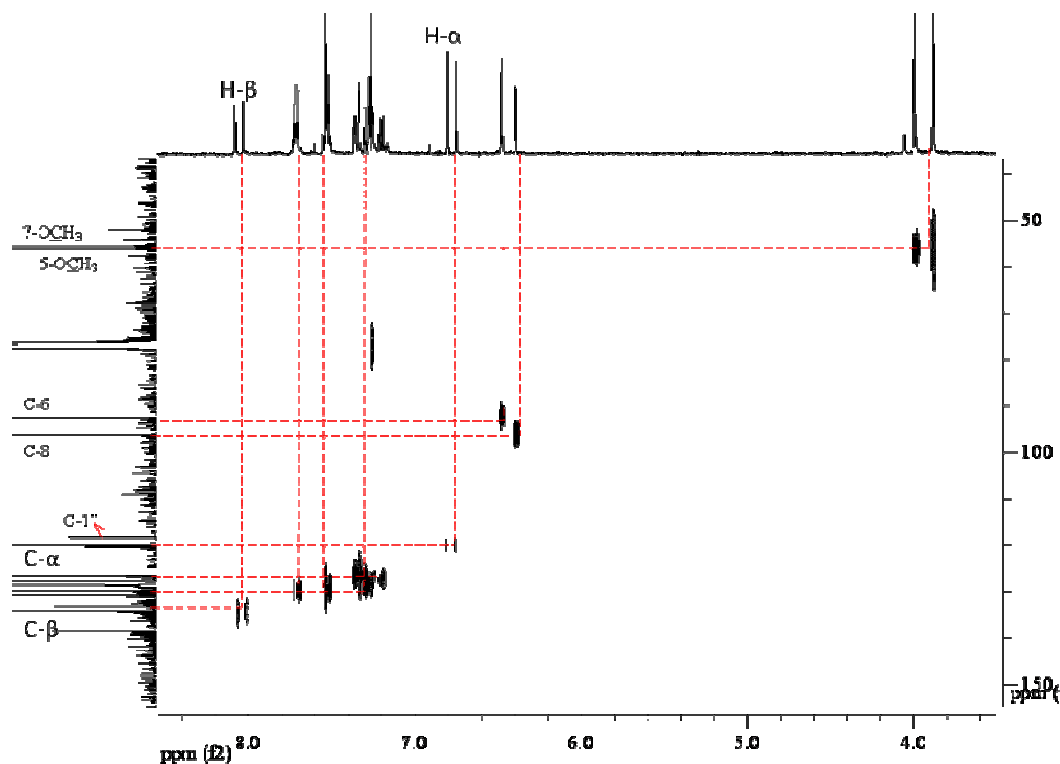


Figura 23 – Espectro de HSQC da 3-estiril-5,7-dimetoxiflavona (**28a**)

Recorrendo a espectros de HMBC é possível identificar as ressonâncias dos carbonos não protonados, através de conectividades a duas e três ligações com certos prótons (Figura 24). Como por exemplo, temos o caso do carbono C-3, que pode ser assinalado através da conectividade com o próton H- α . E a possibilidade de assinalar inequivocamente os carbonos C-5 e C-7. Além disso, estes espectros possibilitam a confirmação de alguns dos assinalamentos anteriormente referidos.

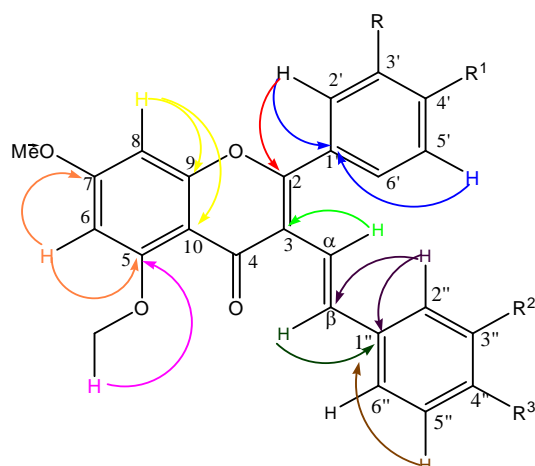


Figura 24 - Conectividades encontradas nos espectros das 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas (28a-e)

2.5. Procedimento experimental

2.5.1. Reagentes e equipamento utilizados

Os reagentes utilizados nas transformações estudadas e nas purificações eram analiticamente puros e sempre que necessário foi realizada a purificação de alguns deles por destilação.

A piridina foi seca por aquecimento a refluxo sobre hidróxido de sódio e destilada em seguida por destilação fraccionada.

A DMF foi seca por aquecimento a refluxo com sulfato de magnésio e destilada em seguida, por destilação a pressão reduzida.

O THF foi seco por aquecimento a refluxo com sódio metálico e utilizando a benzofenona como indicador e destilada em seguida por destilação simples.

A evolução das reacções foi seguida por cromatografia de camada fina (tlc), usando folhas plastificadas, revestidas de uma camada de sílica gel 60F₂₅₄, (Merck) com espessura de 0,25 mm incorporado com material fluorescente (indicador). As placas foram observadas na lâmpada de luz ultravioleta, a λ 254 e/ou 366nm.

As purificações foram realizadas utilizando cromatografia de coluna com sílica gel, (Merck) de granulometria 0,063-0,2mm.

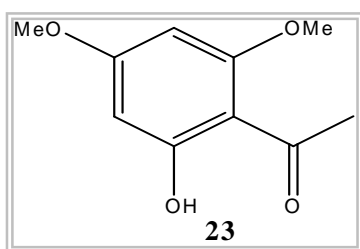
Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H , de ^{13}C e de estudos bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HMBC e HSQC) foram obtidos num espectrómetro Avance 300 (300,13 e 75,47 MHz para RMN de ^1H e de ^{13}C). Foi utilizado clorofórmio deuterado como solvente na análise dos compostos, sendo o tetrametilsilano o padrão interno. Os espectros são apresentados através de desvios químicos, δ em ppm; constantes de acoplamento, J em Hz.

As reacções sob radiação de microondas foram realizadas num aparelho de microondas Ethos SYNTH Microwave (Milestone Inc.).

Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho de medição de pontos de fusão Büchi Metting Point B - 540 e não foram corrigidos.

2.5.2. Síntese de 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (23)

A uma mistura de 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (1,863 g; 11,08 mmol) e carbonato de potássio (9,187 g; 66,46 mmol) em acetona (80 mL) foi adicionado sulfato de dimetilo (3,150 mL; 33,23 mmol). A mistura esteve sob agitação magnética a 50°C e atmosfera de azoto, durante meia hora. Após este período, deixou-se a arrefecer a mistura reaccional, filtrou-se o carbonato de potássio, lavou-se com acetona, e evaporou-se o solvente à secura. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna usando diclorometano como eluente. Por cristalização em etanol obteve-se a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona.

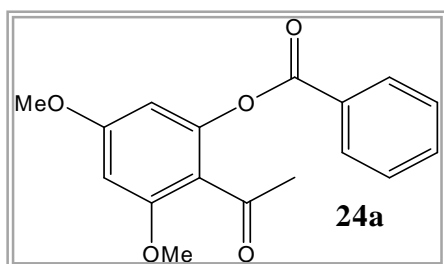


Sólido branco, η = 89%, p.f. 77-79 °C (lit 78-80 °C) ^[78]

RMN de ^1H : δ = 2,61 (s, 3H, H-2); 3,82 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,86 (s, 3H, 6'-OCH₃); 5,92 (d, 1H, H-5', J 2,4Hz); 6,06 (d, 1H, H-3', J 2,4Hz); 14,04 (s, 1H; OH) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 197 [M+H]⁺ (100); 219 [M+Na]⁺ (8).

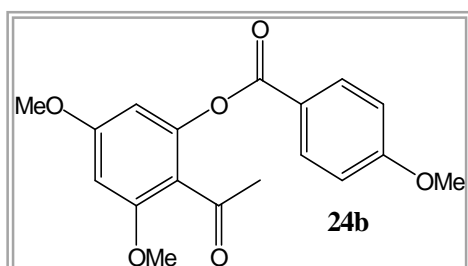
2.5.3. Síntese de 2'-aroíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas (24a-c)

Método A - A uma solução de 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**23**) (669 mg; 3,4 mmol) em piridina seca (20 mL) foi adicionado o cloreto de benzoílo correspondente (5,8 mmol). A mistura permaneceu em agitação magnética à temperatura ambiente durante 24 horas. Após este período, foi despejada sobre água e gelo, acidificada a valores de pH 3, com uma solução de ácido clorídrico diluída, extraída com clorofórmio (três vezes). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, concentrada no evaporador rotativo e purificada por cromatografia de coluna utilizando uma mistura de diclorometano/éter de petróleo (3:1) como eluente. Desta purificação resultou um sólido que foi recristalizado em etanol obtendo-se a 2'-benzoíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24a**) e a 2'-(4-metoxibenzoíloxi)-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24b**).



2'-benzoíloxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (24a),
Sólido branco, η = 89%, p.f. 84-86°C

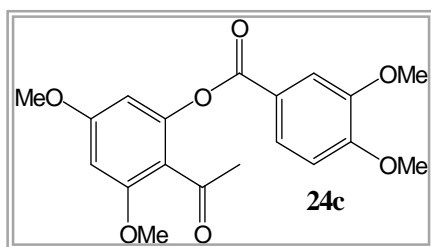
RMN de ^1H : δ 2,48 (s, 3H, H-2); 3,83 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3,86 (s, 3H, 6'-OCH₃), 6,37 (s, 1H, H-5', J 2,3Hz); 6,41 (d, 1H, H-3', J 2,3Hz); 7,46-7,51 (m; 2H, H-3'',5''); 7,66-7,59 (m, 1H, H-4''); 8,14 (dd, 2H, H-2'',6'', J = 8,1 e 2,4 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C :** δ 31,9 (C-2); 55,6 (C-4'-OCH₃); 55,9 (C-6'-OCH₃); 96,8 (C-3'); 100,1 (C-5'); 128,5 (C-3'',5''); 128,6 (C-2'',6''); 129,2 (C-1''); 130,3 (C-4''); 149,9 (C-2'); 162,2 (C-6'); 165,2 (C=O éster); 199,3 (C-1) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 301[M+H]⁺ (2); 323[M+Na]⁺ (100).



2'-(4-Metoxibenzoíloxi)-4',6'-dimetoxiacetofenona (24b),
Sólido branco, η = 80%, p.f. 98-100°C

RMN de ^1H : δ 2,47 (s, 3H, H-2); 3,82 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,85 (s, 3H, 6'-OCH₃); 3,88 (s, 3H, 4''-OCH₃); 6,36 (d, 1H, H-5', J 2,3Hz); 6,39 (d, 1H, H-3', J 2,3 Hz); 6,96 (d, 2H, H-3'',5'', J 8,9Hz); 8,09 (d, 2H, H-2'',6'', J 8,9Hz) ppm. **RMN de ^{13}C :** δ 31,9 (C-2); 55,4 (C-4''-OCH₃); 55,6 (C-4'-OCH₃); 55,8 (C-6'-OCH₃); 96,5 (C-3'); 100,1 (C-5'); 113,8 (C-3'',5''); 117,5 (C-1'); 132,4 (C-2'',6''); 158,9 (C-4'); 162,0 (C-6'); 163,9 (C-4''); 164,6 (C=O); 199,5 (C-1) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 331[M+H]⁺ (2); 353[M+Na]⁺ (100). **MS (EI⁺):** Calculado para (C₁₈H₁₈O₆) 330,1100; Encontrado 330,1100.

Método B - À mistura de 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**23**) (521 mg; 2,7 mmol), 4-pirrolidinopiridina (0,059 g; $4,0 \times 10^{-1}$ mmol) e *N,N'*-díciclo-hexilcarbodiimida (0,82 g; 4,0 mmol) em diclorometano (50 mL), foi adicionado ácido 3,4-dimetoxibenzoico (0,63 g; 3,4 mmol). A mistura esteve sob agitação magnética à temperatura ambiente durante uma semana. Ao fim deste tempo a solução foi filtrada sendo concentrado a solução com o auxílio do evaporador rotativo. A purificação foi realizada através de cromatografia de coluna utilizando como eluente diclorometano/éter de petróleo (3:2 seguida de 4:1) e por fim somente diclorometano. O sólido obtido foi recristalizado em etanol produzindo 2'-(3,4-dimetoxibenzoiloxi)-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24c**) com um rendimento de 90 % (469 mg) sob a forma de um sólido branco.



2'-(3,4-Dimetoxibenzoiloxi)-4',6'-dimetoxiacetofenona (24c**), Sólido branco, η = 90%, p.f. 125-127°C**

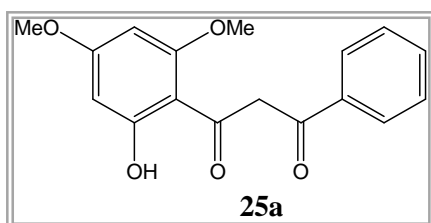
RMN de ^1H : δ 2,48 (s, 3H, H-2); 3,82 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,86 (s, 3H, 6'-OCH₃); 3,95 (s, 3H, 3''-OCH₃); 3,96 (s, 3H, 4''-OCH₃); 6,38 (d, 1H, H-5', *J* 2,2Hz); 6,40 (d, 1H, H-3', *J* 2,2Hz); 6,92 (d, 1H, H-5'', *J* 8,5Hz); 7,62 (d, 1H, H-2'', *J* 2,0Hz); 7,80 (dd; 1H, H-6'', *J* 8,5 e 2,0 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C :** δ 31,8 (C-2); 55,5 (C-4'OCH₃); 55,8 (C-6'OCH₃); 55,9 (C-3''OCH₃); 55,9 (C-4''OCH₃); 96,4 (C-5'); 99,9 (C-3'); 110,3 (C-5''); 112,3 (C-2''); 117,2 (C-1'); 121,4 (C-1''); 124,5 (C-6''); 149,7 (C-3''); 153,5 (C-4''); 158,9 (C-4'); 162,0 (C-6'); 164,6 (C=O); 199,3 (C-1) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 383[M+Na]⁺ (100).

2.5.4. Síntese de 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (**25a-c**) / 3-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)prop-2-eno-1-onas (**26a-c**)

Método A – A uma solução de 2'-arófloxi-4',6'-dimetoxiacetofenona apropriada (4,4 mmol) em dimetilsulfóxido (20 mL) foi adicionado hidróxido de potássio moído (1,2 g; 21,8 mmol). A mistura esteve sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 1,5 horas a 2 horas de reacção. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo acidificando-a com uma solução diluída de ácido clorídrico a pH inferior a 3. A extracção da fase orgânica foi feita com clorofórmio e seca com sulfato de sódio anidro, evaporado a securo no evaporador rotativo. O resíduo foi recristalizado em etanol,

originando parte do composto desejado. Também foi realizada a purificação por cromatografia de coluna da parte que não cristalizou utilizando clorofórmio/éter de petróleo (9:1). Obteve-se assim a mistura tautômerica de 3-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)prop-2-eno-1-ona (**26a-c**) e 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (**25a-c**).

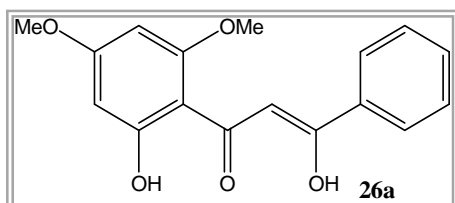
3-Fenil-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-diona (25a) e 3-fenil-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)prop-2-eno-1-ona (26a), Sólido amarelo, η = 75%, p.f. 119 – 121°C



Tautómero (25a)

RMN de ^1H : δ 3,45 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,82 (s, 3H, 6'-OCH₃); 4,56 (s, 2H, H-2); 5,84 (d, 1H, H-3', J 2,3 Hz.); 6,09 (d, 1H, H-5', J 2,3Hz); 6,95-6,99 (m, 3H, H-4'', 3'', 5''); 7,95 (m, 2H, H-2'',6'') 13,74 (s, 1H, 2'-OH)

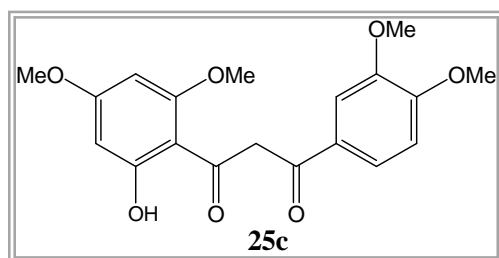
ppm. **RMN de ^{13}C :** δ 54,6 (C-2); 55,5 (C-4'OCH₃); 55,9 (C-6'OCH₃); 90,9 (C-3'); 93,8 (C-5'); 106,3 (C-1'); 126,6 (C-4''); 126,7 (C-2'',6''); 128,8 (C-3'',5''); 161,9 (C-4'); 166,6 (C-6'); 167,9 (C-2'); 194,6 (C-3); 198,6 (C-1) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 301[M+H]⁺ (8); 323[M+Na]⁺ (100).



Tautómero (26a)

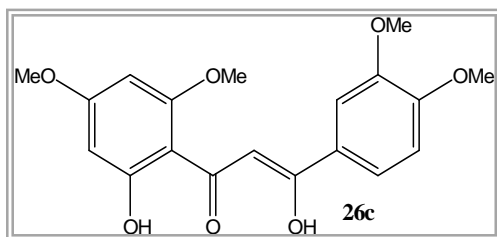
RMN de ^1H : δ 7,34 (s, 1H, H-2); 13,46 (s, 1H, 2'-OH); 15,53 (s, 1H, 3-OH) ppm. **RMN de ^{13}C :** δ 98,09 (C-2); 175,8 (C-3) ppm.

1-(2-Hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)propano-1,3-diona (25c) e 3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-eno-1ona (26c), Sólido amarelo, η = 76%, p.f. 163 – 165°C



Tautómero (25c)

RMN de ^1H : δ 3,45 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,82 (s, 3H, 6'-OCH₃); 3,94 (s, 3H, 3''-OCH₃); 3,97 (s, 3H, 4''-OCH₃); 4,53 (s, 2H, H-2); 5,85 (d, 1H, H-3', 2,4 Hz); 6,09 (d, 1H, H-5', 2,4 Hz); 6,92 (d, 1H, H-5'', J 8,2Hz.); 7,58 (s, 1H, H-2''); 7,59 (d, 1H, H-6'', J 2,1 Hz.); 13,74 (s, 1H, 2'-OH) ppm. **RMN de ^{13}C :** δ 54,3 (C-2); 55,5 (4'-OCH₃); 55,6 (6'-OCH₃); 56,0 (3''-OCH₃); 56,1 (4''-OCH₃); 93,8 (C-5'); 90,9 (C-3'); 105,7 (C-1'); 120,5 (C-2''); 122,9 (C-6''); 162,0 (C-4'); 167,9 (C-2'); 193,3 (C-3); 198,8 (C-1) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 361[M+H]⁺ (32); 383[M+Na]⁺. **MS (EI⁺):** Calculado para (C₁₉H₂₀O₇) 360,1209; Calculado 360,1209.

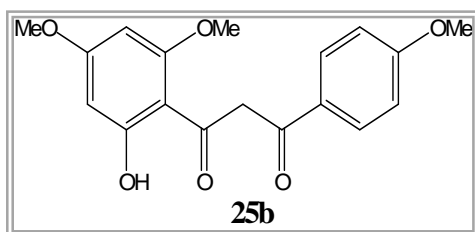


Tautómero (26c)

RMN de ^1H : δ 13,45 (s, 1H, 2'-OH); 15,79 (s, 1H, 3-OH) ppm.

Método B - A uma solução de 2'-(4-metoxibenzoiloxi)-4',6'-dimetoxiacetofenona (**24b**) (2,4 mmol; 794 mg) em THF seco (70 mL) foi adicionado NaH (3,6 mmol, 86 mg). A mistura reaccional esteve sob refluxo (aproximadamente 80°C) em atmosfera de azoto, durante 4 horas. Findo este tempo a solução foi despejada sobre gelo e água. O pH foi acertado para valores inferiores a 3 com uma solução diluída de ácido clorídrico, sendo a fase orgânica extraída com clorofórmio e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo obtendo um sólido que foi purificado por coluna de cromatografia utilizando como eluente diclorometano/éter de petróleo (4:1) e depois só diclorometano. O composto obtido foi cristalizado em etanol a quente originando um equilíbrio tautómerico entre a 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)prop-2-eno-1-ona (**26b**) e 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona (**25b**) sob a forma de um sólido amarelo com um rendimento de 68% (540 mg).

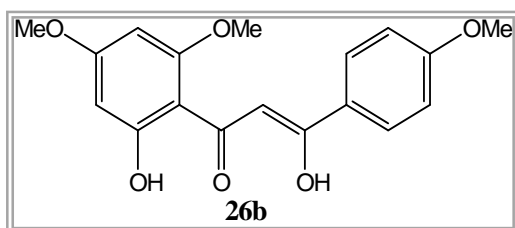
1-(2-Hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona (25b) e 3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-eno-1-ona, Sólido amarelo, η = 68%, p.f. 135 – 137°C



Tautómero (25b)

RMN de ^1H : δ 3,48 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,83 (s, 3H, 6'-OCH₃); 3,93 (s, 3H, 4''-OCH₃); 4,53 (s, 2H, H-2); 5,84 (d, 1H, H-3', *J* 2,3Hz); 6,09 (d, 1H, H-5', *J* 2,3Hz); 6,97 (dd, 2H, H-3'',5'', *J* 8,7 e 1,8 Hz); 7,95 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,7 Hz); 13,76 (s, 1H, 2'-OH) ppm.

RMN de ^{13}C : δ 54,4 (C-2); 55,4 (C-4'-OCH₃); 55,8 (C-6'-OCH₃); 55,6 (C-4''-OCH₃); 90,8 (C-3'); 93,8 (C-5'); 113,9 (C-3'',5''); 130,4 (C-2'',6''); 162,3 (C-6'); 163,6 (C-4'); 166,5 (C-4''); 193,2 (C-3); 198,9 (C-1) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 331[M+H]⁺ (18); 353[M+Na]⁺ (100).

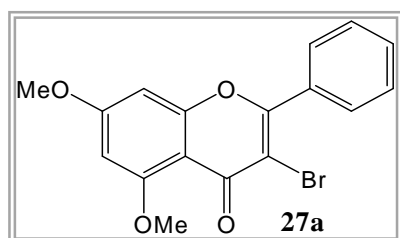


Tautómero (26b)

RMN de ^1H : δ 7,28 (s, 1H, H-2); 13,47 (s, 1H, 2'-OH); 15,75 (s, 1H, 3-OH) ppm. **RMN de ^{13}C :** δ 97,07(C-2); 176,7 (C-3) ppm.

2.5.5. Síntese de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas (27a-c)

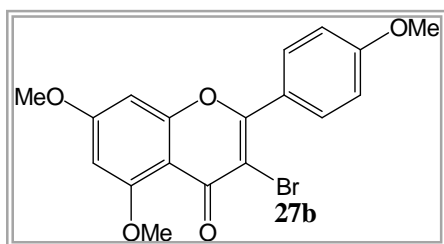
Tribrometo de feniltrimetilamônio (PTT; 0,84 g, 2,2 mmol) foi adicionada a uma mistura reaccional de 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (**25a-c**) (0,44 g, 1,5 mmol) em THF seco (30 mL). A solução esteve sob agitação à temperatura ambiente entre 24-48h dependendo da β -dicetona de partida utilizada. Após este período de tempo a mistura foi vertida sobre uma solução saturada de tiosulfato de sódio e gelo, ficou a agitar durante 30-40 min e extraiu-se, em seguida, com clorofórmio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido com o auxílio do evaporador rotativo. A fase orgânica foi dissolvida em diclorometano e purificada por cromatografia preparativa utilizando como eluente acetato de etilo/ hexano (50:50). Deste modo obtiveram-se as 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas pretendidas (**27a-c**) e as 5,7-dimetoxiflavonas (**5a-c**) como produtos secundários.



3-Bromo-5,7-dimetoxiflavona (27a), sólido branco,

η = 45%, p.f. 164 – 166°C

RMN de ^1H : δ = 3,88 (s, 3H, 7 – OCH₃); 3,94 (s, 3H, 5 – OCH₃); 6,39 (d, 1H, H-6, J 2,3Hz,); 6,47 (d 1H, H-8, J 2,3Hz); 7,54-7,49 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,85-7,82 (m, 2H, H-2',6'); ppm. **RMN de ^{13}C :** δ = 55,8 (5-OCH₃); 56,4 (7-OCH₃); 92,2 (C-8); 96,5 (C-6); 106,5 (C-10); 110,7 (C-3); 124,8 (C-1'); 128,2 (C-4'); 129,2 (C-2',6'); 130,8 (C-3',5'); 159,2 (C-9); 159,2 (C-2); 160,9 (C-5); 164, 3 (C-7); 178,4 (C-4) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 361[M] (100); 362[M+H]⁺ (13), 383[M+Na]⁺ (45). **MS (EI⁺):** Calculado para (C₁₇H₁₃O₄⁷⁹Br) 359,9997; Calculado 359,9994.

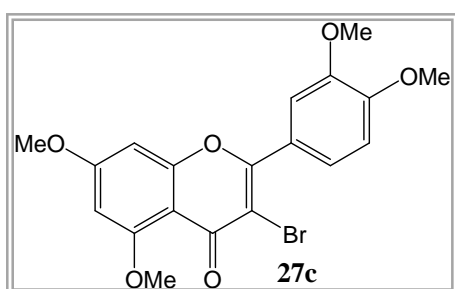


3-Bromo-4',5,7-trimethoxyflavona (27b), Sólido

amarelo claro, η = 50%, p.f. 186 – 188°C

RMN de ^1H : δ = 3,88 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,89 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,94 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,38 (d, 1H, H-6, J 2,3Hz); 6,47 (d, 2H, H-8, J 2,3Hz); 7,01 (d, 2H, H-3',5', J 8,9 Hz); 7,85 (d, 2H, H-2',6', J 8,9 Hz) ppm.

RMN de ^{13}C : δ = 55,4 (4'-OCH₃); 55,8 (7-OCH₃); 56,4 (5-OCH₃); 92,2 (C-8); 96,4 (C-6); 107,2 (C-10); 110,1 (C-3); 113,5 (C-3',5'); 124,9 (C-1'); 131,0 (C-2',6'); 159,06 (C-9); 159,14 (C-2); 160,8 (C-5); 161,4 (C-4'); 164,2 (C-7); 171,3 (C-4) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 391[M⁺⁺] (100); 393[M+H]⁺ (100); 414[M+Na]⁺ (8). **MS (EI⁺):** Calculado para (C₁₈H₁₅O₅⁷⁹Br) 390,0103; Calculado 390,0108.

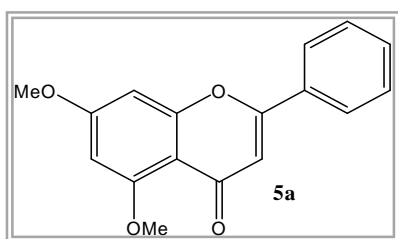


3-Bromo-3',4',5,7-tetramethoxyflavona (27c), Sólido

amarelo claro, η = 40%, p.f. 177 – 179°C

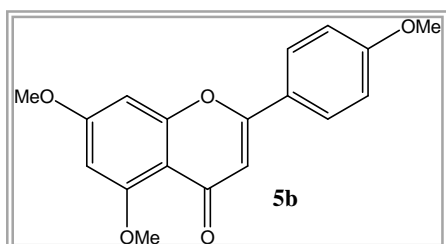
RMN de ^1H : δ = 3,89 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,96 (s, 3H, 5-OCH₃); 3,97 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,97 (s, 3H, 3'-OCH₃); 6,40 (d, 1H, H-6, J 2,3Hz); 6,49 (d, 2H, H-8, J 2,3Hz); 6,99 (d, 1H, H-5', J 2,3 Hz); 7,40 (d, 1H, H-2', J 5,9Hz); 7,49 (dd, 1H, H-6', J 2,3 e 5,9 Hz) ppm.

RMN de ^{13}C : δ = 55,8 (5-OCH₃); 56,0 (3'-OCH₃); 56,1 (4'-OCH₃); 56,5 (7-OCH₃); 92,3 (C-8); 96,5 (C-6); 103,3 (C-10); 110,3 (C-5'); 110,4 (C-3); 112,3 (C-2'); 122,9 (C-6'); 125,0 (C-1'); 148,4 (C-3'); 151,1 (C-4'); 159,14 (C-2); 159,6 (C-9); 160,9 (C-5); 164,3 (C-7); 171,3 (C-4) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 421[M+H]⁺ (98), 443[M+Na]⁺ (43). **MS (EI⁺):** Calculado para (C₁₉H₁₇O₆⁷⁹Br) 420,0209; Calculado 420,0212.



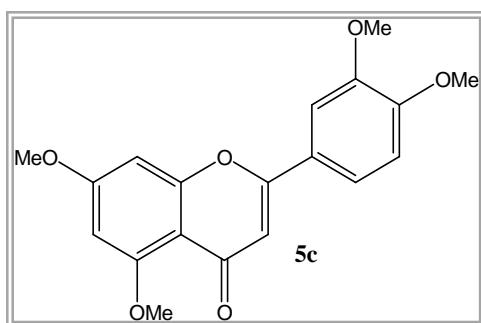
5,7-Dimetoxiflavona (5a), Sólido amarelo, η = 10%.

RMN de ^1H : δ = 3,92 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,97 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,39 (d, 1H, H-6, J 2,3 Hz); 6,59 (d, 1H, H-8, J 2,3 Hz); 6,70 (s, 1H, H-3); 7,52-7,50 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,90-7,87 (m, 2H, H-2',6') ppm.



4',5,7'-Trimetoxiflavona (5b), Sólido amarelo, η = 13%

RMN de ^1H : δ = 3,89 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,92 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,96 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,38 (d, 1H, H-6, J 2,3 Hz); 6,57 (d, 1H, H-8, J 2,3 Hz); 6,66 (s, 1H, H-3); 7,01 (d, 2H, H-3',5', J 8,9 Hz); 7,84 (d, 2H, H-2',6', J 8,9 Hz) ppm.

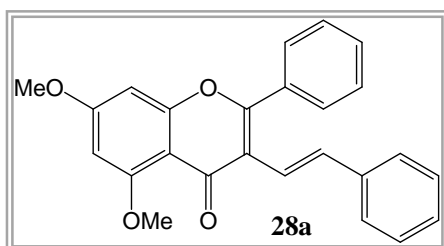


3',4',5,7, -Tetrametoxiflavona (5c), Sólido amarelo, η = 7%.

RMN de ^1H : δ = 3,89 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,90 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,92 (s, 3H, 3'-OCH₃); 3,96 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,40 (d, 1H, H-6, J 2,3 Hz); 6,59 (s, 1H, H-8, J 2,3 Hz); 6,70 (s, 1H, H-3); 6,98 (d, 1H, H-5', J 2,3 Hz); 7,40 (d, 1H, H-2', J 5,9 Hz); 7,48 (dd, 1H, H-6' J 2,3 e 5,9 Hz) ppm.

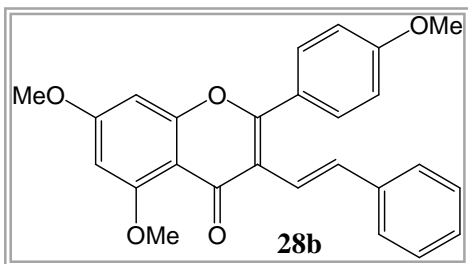
2.5.6. Síntese de 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas (28a-e)

A uma solução de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas (**27a-c**) (52 mg; $1,35 \times 10^{-1}$ mmol), carbonato de potássio (56 mg; $4,06 \times 10^{-1}$ mmol), brometo de tetrabutilamônio (0,11 g; $3,38 \times 10^{-1}$ mmol), acetato de paládio II (10% molar) em DMF seca (7 ml), foi adicionado o estireno apropriado ($6,74 \times 10^{-1}$ mmol). A mistura esteve sob irradiação no microondas a uma potência de 400W durante 10 minutos. Seguidamente foi despejada sob gelo e água e extraída com éter etílico (3 vezes) e a fracção orgânica obtida foi seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo obtido dissolvido em diclorometano e purificado por cromatografia em placa de sílica gel, usando como eluente uma mistura de acetato de etilo/ éter de petróleo. O composto obtido foi cristalizado em etanol originando as 3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas (**28a-e**) com rendimentos moderados.



3-Estiril-5,7-dimetoxiflavona (28a), Sólido branco amarelado, η = 40%, p.f. 202-203°C

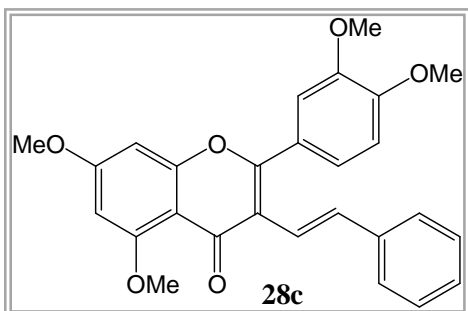
RMN de ^1H : δ = 3,89 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,99 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,40 (d, 1H, H-6, J 2,3 Hz); 6,48 (d, 1H, H-8, J 2,3 Hz); 6,78 (d, 1H, H- α , J 16,3 Hz); 7,54-7,52 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,37-7,21 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,72 (dd, 2H, H-2',6', J 3,1 e 6,7 Hz); 8,06 (d, 1H, H- β , J 16,3 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C :** δ 55,7 (7-OCH₃); 56,4 (5-OCH₃); 92,3 (C-8); 96,3 (C-6); 108,9 (C-10); 118,3 (C-3); 120,0 (C- α); 126,4 (C-2'',6''); 127,2 (C-4''); 128,46 (C-3'',5''); 128,47 (C-3',5'); 129,7 (C-2',6'); 130,4 (C-4'); 133,1 (C-1'); 134,1 (C- β); 138,6 (C-1''); 158,9 (C-9); 160,23 (C-2); 161,3 (C-5); 163,8 (C-7); 176,6 (C-4) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 385[M + H]⁺ (69); 407[M + Na]⁺ (5). **MS (EI⁺):** Calculado para (C₂₅H₂₀O₄) 384,1362; Calculado 384,1364.



3-Estiril-4',5,7-trimetoxiflavona (28b), Sólido

branco amarelo, η = 45%, p.f. 191-193°C

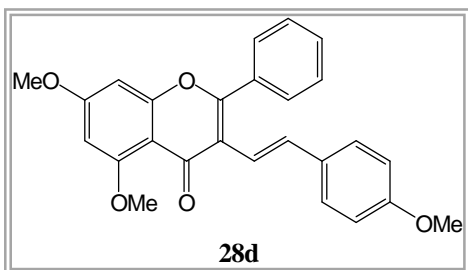
RMN de ^1H : δ = 3,89 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,90 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,99 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,38 (d, 1H, H-6, J 2,3 Hz); 6,48 (d, 1H, H-8, J 2,3 Hz); 6,79 (d, 1H, H- α , J 16,3 Hz); 7,03 (d, 2H, H-3',5', J 8,9 Hz); 7,20-7,22 (m, 1H, H-4''); 7,26-7,31 (m, 2H, H-3'',5''); 7,38 (d, 2H, H-2'',6'', J 7,0 Hz); 7,68 (d, 2H, H-2',6', J 8,9 Hz); 8,08 (d, 1H, H- β , J 16,3 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C :** δ 55,4 (7-OCH₃); 55,5 (4'-OCH₃); 56,3 (5-OCH₃); 92,3 (C-8); 96,0 (C-6); 108,9 (C-10); 113,8 (C-3',5'); 117,6 (C-3); 120,3 (C- α); 125,3 (C-1'); 126,4 (C-2'',6''); 127,1 (C-4''); 128,5 (C-3'',5''); 131,4 (C-2',6'); 133,7 (C- β); 138,7 (C-1''); 158,9 (C-9); 161,2 (C-5); 161,22 (C-2); 161,23 (C-4'); 163,7 (C-7); 176,8 (C-4) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 415[M + H]⁺ (100). **MS (EI⁺):** Calculado para (C₂₆H₂₂O₅) 414,1467; Calculado 414,1462.



3-Estiril-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (28c), Sólido

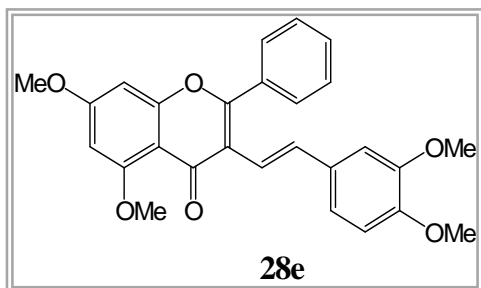
branco amarelado, η = 20%, p.f. 176-178°C

RMN de ^1H : δ = 3,89 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,90 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,99 (s, 3H, 3'-OCH₃); 4,00 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,40 (d, 1H, H-6, J 2,3 Hz); 6,48 (d, 1H, H-8, J 2,3 Hz); 6,82 (d, 1H, H- α , J 16,3 Hz); 7,35-7,23 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,54-7,52 (m, 2H, H-2',5'); 7,72 (dd, 1H, H-6', J 6,7 e 3,1 e Hz); 8,06 (d, 1H, H- β , J 16,3 Hz) ppm. **RMN de ^{13}C :** δ 55,73 (4'-OCH₃); 55,74 (7-OCH₃); 56,1 (3'-OCH₃); 56,4 (5-OCH₃); 92,3 (C-8); 96,1 (C-6); 108,9 (C-10); 118,1 (C-3); 120,0 (C- α); 126,3 (C-2'',6''); 127,2 (C-4''); 128,4 (C-3'',5''); 129,7 (C-6'); 130,4 (C-2'); 133,0 (C-1'); 134,1 (C- β); 138,6 (C-1''); 148,6 (C-4'); 150,8 (C-3'); 161,3 (C-2); 163,7 (C-5); 163,8 (C-7); 176,4 (C-4) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 445[M+H]⁺ (89), 467[M+Na]⁺ (10).



3-(4-Metoxiestiril)-5,7-dimetoxiflavona (28d), Sólido amarelo claro, η = 42%, p.f. 180-182°C

RMN de ^1H : δ 3,79 (s, 3H, 4''-OCH₃); 3,88 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,99 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,38 (d, 1H, H-6, J 2,3Hz); 6,47 (d, 1H, H-8, J 2,3Hz); 6,65 (d, 1H, H- α , J 16,2 Hz); 6,82 (dd, 2H, H-3'',5'', J 3,8 e 13,4Hz); 7,28 (dd, 2H, H-2'',6'', J 3,8 e 13,4Hz); 7,50-7,53 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,70 – 7,73 (m, 2H, H-2',6'); 7,98 (d, 1H, H- β , J 16,3Hz) ppm. **RMN de ^{13}C :** δ 55,2 (4''-OCH₃); 55,7 (7-OCH₃); 56,3 (5-OCH₃); 92,2 (C-8); 96,1 (C-6); 108,9 (C-10); 113,9 (C-3'',5''); 117,9 (C-3); 118,4 (C- α); 127,6 (C-2'',6''); 128,4 (C-3',5'); 129,7 (C-2',6'); 130,3 (C-4''); 131,4 (C-1''); 133,2 (C-1'); 133,6 (C- β); 159,0 (C-9); 159,1 (C-4'') 159,9 (C-2); 161,3 (C-5); 163,7 (C-7); 176,7 (C-3) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 415[M+H]⁺ (100), 437,1[M+Na]⁺ (10).



3-(3,4-Dimetoxiestiril)-5,7-dimetoxiflavona (28e), Sólido amarelo claro, η = 30%, p.f. 136-138°C

RMN de ^1H : δ = 3,83 (s, 3H, 4''-OCH₃); 3,86 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,88 (s, 3H, 3''-OCH₃); 3,99 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,39 (d, 1H, H-6, J 2,3Hz); 6,48 (d, 1H, H-8, J 2,3Hz); 6,67 (d, 1H, H- α , J 16,3Hz); 6,79 (d, 1H, H-5'', J 8,9 Hz); 6,91-6,93 (m, 2H, H-2'', 6''); 7,50-7,54 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,72-7,75 (m, 2H, H-2',6'); 7,95 (d, 1H, H- β , J 16,3 Hz) ppm. **EM (ESI) m/z (int.rel.):** 445[M+H]⁺ (100), 467[M+Na]⁺ (20).

Capítulo 3

Conclusões

Este trabalho permite-nos as seguintes conclusões gerais:

1- Foram encontradas condições eficientes de síntese dos intermediários, as 2'-arófloxi-4',6'-dimetoxiacetofenonas (**24a-c**) e as 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas (**25a-c/26a-c**). Que foram em todos os casos obtidos em bons rendimentos.

2- As 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas foram sintetizadas por tratamento de 3-aryl-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-dionas com PTT. A reacção envolve a α -bromação e ciclização das β -dicetonas e demonstrou ser um método razoavelmente eficiente para a síntese das referidas flavonas (**27a-c**). Estes derivados são obtidas com rendimentos baixos a moderados, que pode ser explicado pelo aparecimento de produtos secundários, como sejam as 5,7-dimetoxiflavona (**5a-c**).

3- É possível concluir que a presença dos dois grupos metoxilo no anel B da β -dicetona desfavorece a reacção de α -bromação e ciclização. Atendendo a que o rendimento da 3-bromo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (40%) é o mais baixo.

4- As (*E*)-3-estiril-5,7-dimetoxiflavonas (**28a-e**) foram obtidas por reacção de Jeffery, de 3-bromo-5,7-dimetoxiflavonas com estireno, usando radiação microondas como fonte de energia. Os rendimentos obtidos são baixos. Uma explicação para esse facto é o passo de inserção migratória ser mais lento, quando se utilizam derivados bromados e consequentemente ocorrer mais degradação.

5- Foram usados os três derivados de estireno (**44a-c**), demonstrando-se assim, que a reacção pode ser usada na síntese de vários derivados de (*E*)-3-estirilflavonas.

6- É de salientar que o estudo das reacções de Jeffery não foi completo uma vez que podem ser usados outros catalisadores e podem ser utilizadas 3-iodoflavonas, em vez 3-bromoflavonas visto que, os derivados iodados são mais reactivos.

Capítulo 4

Bibliografia

- [1] Martens, S.; Mithöfer, A.; *Phytochem.* ; **2005**, 66, 2399.
- [2] Andersen, Ø. M.; Markham, K. R.; *Flavonoids Chemistry, Biochemistry and Applications*; CRC Taylor & Francis, **2006**.
- [3] van Acker, S. A. B. E.; van der Berg, D.-J.; Tromp, M. N. J. L.; Griffioen, D. H.; van Bennekom, W. P.; van der Vijgh, W. J. F.; Bast, A.; *Free Rad. Biol. Med.*; **1996**, 20, 331.
- [4] Singh, O. V.; Muthukrishnan, M.; Raj, G.; *Synth. Comm.*; **2005**, 35:20, 2723.
- [5] Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J.; Jimeno, M. L.; *Chem. Lett.*; **1991**, 20:33, 445.
- [6] Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Proceeding of the XVIth International Conference of the Group Polyphenols*; **1992**, 16, 157.
- [7] Kodan, A.; Kuroda, H.; Sakai, F.; *Tree Physiol.*; **2009**, 99 (5); 3335.
- [8] Modak, B.; Contreras, M. L.; Nilo-González, F.; Torres, R.; *Biorg. Med. Chem. Lett.*; **2005**;15; 309.
- [9] Freitas, M. M. C.; *Novas poli-hidroxi-2- e 3-estirilcromonas com potencial actividade antioxidante*; Tese de Mestrado da Universidade de Aveiro; **2006**.
- [10] Ammar, R.B.; Bhouri, W.; Sghaier, M.B.; Boubaker, J.; Skandrani, I.; Neffati, A.; Bouhlel, I.; Kilani, S.; Mariotte, A.-M.; Ghedira, L.C.; Franca, M.-G. D.-; Ghedira, K.; *Food Chem.*; **2009**, 116; 258.
- [11] Grassmann, J.; Hippeli, S.; Elstner, E. F.; *Plant. Physiol. Biochem.*; **2002**, 40, 471.
- [12] Seeran, N. P.; Nair, M. G.; *J. Agric. Food Chem.*; **2002**, 50, 5308.
- [13] Zambare, A. S., Sangshetti J. N.; Kokare, N. D.; Shinde, D. B.; *Chin. Chem. Lett.*; **2009**, 20, 171.
- [14] Foroumadi, A.; Kermani-S., A.; Emami, S.; Dehghan, G.; Sorkhi, M.; Arabsorkhi, F.; Heidari, M. R.; Abdollahi, M.; Shafiee, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2007**, 17, 6764.
- [15] Khan, A. T.; Goswami, P.; *Tetrahedron Lett.*; **2005**, 46, 4937.
- [16] Veselovskaya, M. V.; Garazd, M. M.; Ogorodniichuk, A. S.; Garazd, Ya. L.; Khilya, V. P.; *Chem. Nat. Comp.*; **2008**, 44, 704.
- [17] Barros, A. I. R. N. A. ; *Síntese de novas 2-estirilcromonas com potencial actividade anti-tumoral*; Tese de mestrado Universidade de Aveiro, **1999**.
- [18] Gomes, A.; Femande, E.; Silva, A. M. S.; Santos, C. M. M.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Lima, J. L. F. C.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 6027.
- [19] Seyoum, A.; Asres, K.; El-Fiky, F. K.; *Phytochem.*, **2006**; 67; 2058.
- [20] Pal, M.; Subramanian, V.; Parasuraman, K.; Yeleswarapu, K. R.; *Tetrahedron*; **2003**, 59, 9563.
- [21] Halliwell, B.; *Free Rad. Biol. Med.*; **2009**, 46, 531.
- [22] Lee, Y. R.; Kang, K. Y.; *Lett. Org. Chem.*; **2007**, 4, 440.
- [23] Herreras, T.; Oliveira, B. H.; Gomes, M. A. B.; Oliveira, M. B. M.; Carnieri, E. G. S.; Cadena, S. M. S. C.; Martinez, G. R.; Rocha, M. E. M.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2008**, 16, 854.
- [24] Pinto, D.C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *J. Heterocycl. Chem.*; **1996**, 33, 1887.
- [25] Peixoto, F.; Barros, A. I.R.N.A.; Silva, A. M.S.; *J. Biochem. Mol. Toxicol.*; **2002**, 16, 5.
- [26] Filipe, P. Silva, A. M. S.; Morlière, P.; Brito, C. M.; Patterson, L. K.; Hug, G. L.; Silva, N. J.; Cavaleiro, J. A. S.; Mazière J. C.; Freitas, J. P.; Santos, R.; *Biochem. Pharmacol.*; **2004**, 67, 2207.

- [27] Ono M.; Maya Y.; Haratake, M.; Nakayama, M; *Bioorg. Med. Chem.*; **2007**, *15*, 444.
- [28] Sandulache, A.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Almeida, L. M. P. M.; Cavaleiro, J. A. S.; *New J. Chem.*; **2003**, *27*, 1592.
- [29] Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Vasas, A.; Patonay, T.; *Monatsh Chem.*; **2008**, *139*, 1307.
- [30] Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J.; *J. Liebigs Ann./ Recueil*; **1997**, 2065.
- [31] Silva, A. M. S. Silva; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Levai, A.; Patonay, T.; *Arkivoc*; **2004**, *vii*, 106.
- [32] Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; *Synlett*; **2004**, *15*, 2717.
- [33] Patonay, T.; Szikszai - K, A.; Silva, V. M. L.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Jeko, J.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2008**, 1937.
- [34] “Microwave-promoted palladium-catalyzed coupling reactions: a new route to (E)-3-styrylchromones”; Pinto, D. C. G. A.; Vasas, A.; Silva, A. M. S.; Patonay, T.; Cavaleiro, J. A. S.; “*11th Blue Danube Symposium of Heterocyclic Chemistry*”, 28 de Agosto a 1 de Setembro de 2005, Brno-República Checa, PO77.
- [35] Leigh, G. J.; Favre, H. A.; Metanomski, W. V.; *Principles of chemical nomenclature a Guide to IUPAC recommendation*; Blackwell science; **1998**.
- [36] Tomé, A. C.; *Introdução à nomenclatura dos compostos orgânicos; 2ª edição*, Universidade de Aveiro; Aveiro, **2004**.
- [37] Moss, G. P.; Smith, P. A. S.; Tavernier, D.; *Pure Appli. Chem.*; **1995**, *67*, 1335.
- [38] Santos, C. M. M.; *Transformações de cetonas α,β e $\alpha,\beta,\sigma,\delta$ -insaturadas. Novas rotas de síntese de 2,3-diarilxantonas*; Tese Doutorado Universidade de Aveiro, Aveiro, **2007**.
- [39] Sarda, R.S.; Pathan M. Y.; Paike, V. V.; Pachmase P. R.; Jadhav, W. N.; Pawar, R. P.; *Arkivoc*; **2006**, *xvi*, 43.
- [40] Vieira, J. de S.; *2-Estirilcromonas: síntese, bromação e transformação em triazóis*; Tese mestrado Universidade de Aveiro; Aveiro; **2000**.
- [41] Patoilo, D. T.; *Síntese e transformações de Diels-Alder de 2-estirilcromonas: síntese de flavonas contendo unidades do tipo pirimidina*; Tese Doutorado Universidade de Aveiro; **2005**.
- [42] Santos, C. M. M.; Silva, A. M.S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Synlett*; **2007**, 3113.
- [43] Pinto, D. C. G. A.; *2-Estirilcromonas: Síntese, Caracterização Estrutural e Transformações em Pirazóis*; Tese Doutorado Universidade de Aveiro, Aveiro, **1996**.
- [44] Roy, S. C.; Guin, C.; Rana, K. K.; Maiti, G.; *Tetrahedron Lett.*; **2001**, *42*, 6941.
- [45] Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Ebrahimzadeh, F.; *Tetrahedron Lett.*; **2006**, *47*, 1771.
- [46] Heravi, M. M.; Abdolhosseini, N.; Oskooie, H. A., *Tetrahedron Lett.*; **2005**, *46*, 8959.
- [47] Ferreira, J. P.A.; *Estudos de halogenação de 5-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis*; Tese de Mestrado da Universidade de Aveiro, Aveiro, **2008**.
- [48] Gavara, L; Boisse T.; Rigo, B.; Hénichart, J.-P., *Tetrahedron*; **2008**, *64*, 4999
- [49] Chaudhuri, M. K.; Khan, A.T.; Patel, B. K., *Tetrahedron Lett.*; **1998**, *39*, 8163.
- [50] Lu, H.-Y.; *Synlett*; **2009**, 330.
- [51] Silva, A. M. S.; Vieira, J. S.; Brito, C. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; Lévai, A.; Elguero, J.; *Monats. Chem.*; **2004**, *135*, 293.
- [52] Javed, T.; Kahlon, S. S.; *J. Heterocycl. Chem.*; **2002**, *39*, 627.
- [53] Fougereousse, A.; Gonzalez, E.; Brouillard, R.; *J. Org. Chem.*; **2000**, *65*, 583.
- [54] Imafuku, K.; Yamashiro, S.; *J. Heterocycl. Chem.*; **2002**, *39*, 671.

- [55] Ahluwalia, V. K.; Parashar, R. K.; *Organic reaction mechanism*; Narosa Publishing House, **2002**.
- [56] Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J.; *Coord. Chem. Rev.*; **2007**, 251; 1281
- [57] Shibasaki, M.; Boden, C. D.J.; Kojima, A.; *Tetrahedron*; **1997**, 53, 7371.
- [58] Delcamp, J.H.; Brucks, A. P.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2008**, 130, 11270.
- [59] Tambar, K. U.; The Heck reaction: Mechanistic Insight into a synthetically useful reaction; *Stoltz Group Literature*; **2003** (http://stoltz.caltech.edu/litmtg/2003/tambar-lit-4_17_03.pdf, consultado no dia 19/11/09).
- [60] Figueiredo, J. L.; Pereira M. M.; Faria J.; *Catalysis from theory to application – Na integrated Course*; Coimbra; **2008**, 355.
- [61] <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/heck-reaction.shtml>, consultado no dia 22/10/09.
- [62] Crisp, G. T.; *Chem. Soc. Rev.*; **1998**, 27, 427.
- [63] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; *Chem. Rev.*; **2000**, 100, 3009.
- [64] Cabri, W.; Candiani, I.; *Acc. Chem. Res.*; **1995**, 28, 2.
- [65] Shibasaki, M.; Vogl, E. M.; *J. Organomet. Chem.*; **1999**, 576, 1.
- [66] Evans, A. S.; *Mechanism of the Heck reaction: nature of oxidation addition and alkene insertion*; Tese de Doutorado da Universidade do Texas; **2004**.
- [67] Silva, J. S. G.; *Estudo da reacção de Heck em cinamilidenoacetofenonas com iodobenzenos*; Tese de Mestrado da Universidade de Aveiro, Aveiro, **2008**.
- [68] Ray-P. I.; Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J.; *J. Mol. Catalysis A: Chem.*; **2006**, 257, 3.
- [69] Woodcock, S.; Branchaud, B. P.; *Tetrahedron Lett.*; **2005**; 46, 7213.
- [70] Lavenot, L.; Gozzi, C.; Ilg, K.; Orlova, I.; Penalva, V.; Lemaire, M.; *J. Organomet. Chem.*; **1998**, 567, 49.
- [71] Tullberg, E.; Peters, D.; Frejd, T.; *J Organomet. Chem.*; **2004**, 689, 3778.
- [72] Pan, K.; Noël, S.; Pinel, C.; Djakovitch, L.; *J. Organomet. Chem.*; **2008**, 693, 2863.
- [73] Gao, X.; Yu, W.; Mei, Y.; Jin, Z.; *Tetrahedron Lett.*; **2004**, 45, 8169.
- [74] Polshettiwar, V.; Varma, R. S.; *Acc. Chem. Res.*; **2008**, 41, 629
- [75] Larhed, M.; Hallberg, A.; *DDT (reviews-research focus)*; **2001**, 6, 406.
- [76] Wang, J.-X.; Liu, Z.; Hu, Y.; Wei, B.; Bai, L.; *Synth. Commun.*; **2002**, 32, 1607.
- [77] Collina, S.; Urbano, M.; Magnani, A.; Loddo, G.; Azzolina, O.; *Tetrahedron Lett.*; **2008**, 49, 5762.
- [78] Shaw, A. Y.; Chang, C.-Y.; Liao, H.-H.; Lu, P.-J.; Chen, H.-L.; Yang, C.-N.; Li, H.-Yi; *Eur. J. Med. Chem.*; **2009**, 44, 2552.
- [79] Senge, M. O.; Hatscher, S.; Ökten, Z.; Speck, M.; *Tetrahedron Lett.*; **2003**, 44; 4463.
- [80] Seixas, R. S. G. R.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; *Aust. J. Chem.*; **2008**, 61, 718.
- [81] Carey, F. A.; *Organic Chemistry*; 6ª edição; **2006**; McGraw-Hill International Edition; New York, 1185.
- [82] Pinto, D. C.G.A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Synlett*; **2007**; 12; 1897.
- [83] Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R.; *Tetrahedron Lett.*; **2005**, 46, 6315.
- [84] Zhang, X.; Li, Z.-C.; Xu, N.; Li, K.-B.; Lin, S.; Lu, F.-Z.; Du, F.-S.; Li, F.-M.; *Tetrahedron Lett.*; **2006**, 47, 2623.
- [85] Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Almeida, L. M. P. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Lévai, A.; Patonay, T.; *J. Heterocyclic. Chem.*; **1998**, 35, 217.
- [86] Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2009**, 2642.